

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Inzidenz einer postoperativen Nierenschädigung
nach elektiver aortokoronarer Bypassoperation bei
Patienten mit und ohne schlafbezogene Atmungsstörungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Maria Teresa Bauer
2020

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Inzidenz einer postoperativen Nierenschädigung
nach elektiver aortokoronarer Bypassoperation bei
Patienten mit und ohne schlafbezogene Atmungsstörungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Maria Teresa Bauer
2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Arzt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thilo Hinterberger

Tag der mündlichen Prüfung: 29.05.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Hintergrund	8
1.1. Überblick über die Schlafapnoe.....	10
1.1.1. Definition und Unterarten der Schlafapnoe	10
1.1.2. Obstruktive Schlafapnoe	10
1.1.3. Zentrale Schlafapnoe.....	15
1.1.4. Symptomatik schlafbezogener Atemstörungen.....	18
1.1.5. Diagnostik schlafbezogener Atemstörungen.....	19
1.2. Überblick über akute Nierenschädigung	22
1.2.1. Prävalenz	22
1.2.2. Pathophysiologie und Verlauf	22
1.2.3. Ätiologie und Risikofaktoren.....	25
1.2.4. Diagnosekriterien und Klassifikationssysteme	28
1.3. Alter als einflussnehmender Faktor	31
1.3.1. Alter als Einflussfaktor bei bestehender Schlafapnoe	31
1.3.2. Alter als Einflussfaktor für die Entwicklung eines Nierenschadens	33
2. Zielsetzung und Fragestellung der Studie.....	36
3. Methodik	38
3.1. Studiendesign.....	38
3.1.1. Patientenrekrutierung.....	38
3.1.2. Einschlusskriterien	39
3.1.3. Ausschlusskriterien	39
3.2. Polygraphie	39
3.2.1. Bestimmung der Schlafapnoe.....	40
3.3. Blutproben	40
3.3.1. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate	40
3.3.2. Bestimmung des postoperativen Nierenschadens	41
3.4. Intraoperative Daten	42
3.5. Statistische Analyse	42
4. Ergebnisse	43
4.1. Patientencharakteristika in Abhängigkeit des Apnoe-Hypopnoe-Indexes....	44
4.1.1. Untersuchung des Gesamtkollektivs.....	44
4.1.2. Altersabhängig Untersuchung.....	47

4.2.	Beeinträchtigung der Nierenfunktion in Abhängigkeit von Schlafapnoe	50
4.2.1.	Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und postoperativer Nierenschädigung	51
4.2.2.	Glomeruläre Filtrationsrate im stationären Verlauf	57
4.2.3.	Prä- und postoperative diuretische und nephroprotektive Therapie	59
4.2.4.	Bedarf eines Nierenersatzverfahrens nach Bypassoperation	59
4.3.	Weitere Risikofaktoren eines postoperativen Nierenschadens	60
4.3.1.	Untersuchung des Gesamtkollektivs	60
4.3.2.	Altersabhängige Untersuchung	61
4.4.	Schlafapnoe und Krankenhausaufenthaltsdauer	62
5.	Diskussion	63
5.1.	Hauptergebnisse unserer Studie	63
5.2.	Vergleich zu anderen Studien	63
5.2.1.	Nierenfunktion	63
5.2.2.	Notwendigkeit einer Dialyse	65
5.2.3.	Krankenhausaufenthaltsdauer	66
5.2.4.	Weitere unabhängige Prädiktoren	67
5.3.	Vorteile und Limitationen der Studie	67
5.4.	Pathophysiologische Erklärungsansätze	68
5.4.1.	Möglicher Zusammenhang mit einer bestehenden Schlafapnoe	68
5.4.2.	Möglicher Zusammenhang mit dem Patientenalter	69
5.4.3.	Möglicher Zusammenhang mit zentraler Schlafapnoe	70
5.4.4.	Möglicher Zusammenhang mit chronisch intermittierender Hypoxie	71
6.	Therapieoptionen	73
6.1.	Therapiemöglichkeiten bei Schlafapnoe	73
6.2.	Therapiemöglichkeiten bei akuter postoperativer Nierenschädigung	76
6.2.1.	Pharmakotherapie	77
6.2.2.	Dialyseverfahren	77
6.2.3.	Neue Therapieansätze	78
7.	Empfehlungen zum perioperativen Management bei Schlafapnoe	79
7.1.	Präoperatives Management	79
7.2.	Perioperatives Management	79
7.3.	Postoperatives Management	80
8.	Zusammenfassung	81
9.	Literaturverzeichnis	83
10.	Danksagung	92

11. Anhang	93
Appendix 1: zeitlicher Ablauf der Studien-Visits	93
Appendix 2: Einverständniserklärung	95
Appendix 3: Patienteninformation.....	100

Abkürzungsverzeichnis

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
ACB	Aortokoronarer Bypass
AI	Apnoe-Index
AKI	<i>acute kidney injury</i> , akute Nierenschädigung
ANV	Akutes Nierenversagen
ASV	Adaptive Servoventilation
BiPAP	<i>Bilevel positive airway pressure</i> , biphasischer positiver Atemwegsdruck
BMI	Body-Mass-Index
CIH	Chronisch intermittierende Hypoxie
CNV	Chronisches Nierenversagen
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i> , kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CSA	Zentrale Schlafapnoe
CSR	<i>Cheyne-Stroke-Respiration</i> , Cheyne-Stokes-Atmung
DM Typ II	Diabetes Mellitus Typ 2
eGFR	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> , Geschätzte GFR
EKG	Echokardiogramm
ESRD	<i>Endstage Renal Disease</i> , terminales Nierenversagen
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i> , Glomeruläre Filtrationsrate
HB-CPB	<i>Heparin-Bonded Cardiopulmonary Bypass</i> , kardiopulmonale Bypässe am schlagenden Herzen
HI	Hypopnoe-Index
IMC	<i>Intermediate Care</i> , Intensivüberwachungspflege
ITS	Intensivtherapiestation
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcome
KHK	Koronare Herzkrankheit
O ₂	Sauerstoff
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid Eye Movement

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SDB	<i>Sleep disordered breathing</i> , Schlafbezogene Atemstörungen
SEN	Sensitivität
SPEZ	Spezifität
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TRT	Total Recording Time, Gesamtaufnahmedauer der Polygraphie

1. Hintergrund

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) gehen mit unspezifischen Symptomen, wie Tagesmüdigkeit, Schnarchen, etc., einher und werden deshalb selten diagnostiziert. Dennoch sind SBAS mit klinisch relevanten negativen Folgeerscheinungen u.a. arterielle Hypertonie, verbunden. Vor dem Hintergrund ihrer hohen Prävalenz zeichnen sich SBAS somit durch eine wachsende sozioökonomische Bedeutung aus. In der Altersgruppe der 30- bis 70-Jährigen sind dabei ca. 13 % aller Männer und 6 % aller Frauen von einer mittel- bis schwergradigen SBAS betroffen. Die Inzidenz unterlag in den letzten Jahrzehnten dabei einer weltweiten Zunahme. Durch Vergleiche der Datenlage von 1988-1994 mit dem Stand von 2007 zeigte sich hierbei ein relativer Anstieg von 14 % bis 55 %.¹ Diese Progression der SBAS in der Bevölkerung spiegelt sich auch in einem Zuwachs der häufig mit dieser Erkrankung assoziierten Komorbiditäten wider, zu denen neben arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 (DM Typ II) auch koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und Schlaganfall zählen.¹⁻⁵

SBAS stellen nicht nur einen Risikofaktor für derartige kardio- und zerebrovaskuläre Krankheitsbilder dar, sondern scheint auch für einen Anstieg der peri- und postoperativen Komplikationsrate nach herzchirurgischen Eingriffen – hierbei insbesondere Aortokoronaren Bypassoperationen (ACB-Operation) – verantwortlich zu sein.⁶ Mit 400.000 Eingriffen im Jahr 2014 in den USA handelt es sich dabei um eine sehr häufige Methode der Myokardrevaskularisierung, die zur invasiven Behandlung einer KHK mit hochgradiger Koronarstenose eingesetzt wird.⁷ Das betroffene Patientenkollektiv zeichnet sich durch das Vorhandensein oben genannter Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems aus, so dass es nicht verwunderlich ist, dass auch die Prävalenz der SBAS in diesem Kollektiv besonders hoch ist. Sie liegt bei Patienten, die sich derartigen chirurgischen Eingriffen unterziehen, bei > 70 % und liegt damit deutlich über der Häufigkeit in der durchschnittlichen Bevölkerung.⁸ Die Datenlage hinsichtlich der genauen Auswirkung auf Outcome und Komplikationsrate nach herzchirurgischen Eingriffen ist bisher allerdings noch limitiert. Aktuelle Studien beschreiben bei Vorliegen von SBAS ein dadurch gleichzeitig erhöhtes Risiko für Hypoxämie, pulmonalen Komplikationen, Intubationsschwierigkeiten, Herzinfarkt, Arrhythmien und verlängerten Krankenhausaufenthalt.^{6,8}

Die akute Nierenschädigung (AKI) jedoch, welche ca. 30 % aller Komplikationen nach Bypassoperationen ausmacht und damit mitunter eine der häufigsten postoperativen Schwierigkeiten darstellt, wurde von bisherigen Forschungsarbeiten noch unzureichend im Zusammenhang mit SBAS untersucht.⁷ Die bislang dazu durchgeführten Studien, u.a. von Kua et al., die sich mit der Thematik der SBAS als Risikofaktor für AKI nach ACB-Operationen beschäftigt, ist dabei lediglich auf ein geringes Patientenkollektiv von 150 Probanden limitiert und berücksichtigt hinzukommend weder unterschiedlichen Subtypen der SBAS noch eine Schweregradeinteilung der AKI. Auch im Hinblick auf Verlaufskontrollen und Langzeitoutcomes ist jene Forschungsarbeit eingeschränkt.⁷

Das Ziel der Studie "Impact of Sleep-disordered Breathing on Atrial Fibrillation and Perioperative Complications of Coronary Artery Bypass Grafting Surgery (CONSIDER AF)" (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02877745) ist daher neben anderen postoperativen Komplikationen, insbesondere die renalen Funktionsstörungen bei Patienten ohne und mit SBAS nach ACB-Operation, zu bewerten, um präventiv mit den gewonnen Erkenntnissen das Management von Patienten mit SBAS und damit auch deren Outcome nach herzchirurgischen Eingriffen zu verbessern.

1.1. Überblick über die Schlafapnoe

1.1.1. Definition und Unterarten der Schlafapnoe

SBAS sind durch repetitives Sistieren des Atemflusses für mindestens 10s (Apnoe) oder durch repetitive Phasen mit reduziertem Atemfluss mit einhergehender Sauerstoffentsättigung (Hypopnoen) gekennzeichnet. Dieses umfassende Krankheitsbild kann primär eingeteilt werden in Störung mit und ohne Obstruktion der oberen Atemwege. Zu ersterem zählt dabei die obstruktive Schlafapnoe (OSA), welches sich durch eine komplette Obstruktion der oberen Atemwege auszeichnet. Letztes umfasst die zentrale Schlafapnoe (CSA), bei der keine Verengung der Atemwege vorliegt und die Grundlage der Apnoen auf einer gestörten Regulation der Atmung beruhen.⁹

1.1.2. Obstruktive Schlafapnoe

I. Prävalenz

Mit 85 % zählt die OSA zur häufigsten Form des SBAS und erfährt bedingt durch die weltweite Zunahme eines der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung jener Erkrankung – Adipositas – aktuell eine kontinuierliche Zunahme.¹⁰ Auch mit steigendem Alter zeigt sich eine Erhöhung der Prävalenz, welche sich von den 30-jährigen zu den 60-Jährigen von 1,5 % auf 5,7 % knapp vervierfacht.¹¹

II. Pathophysiologie

OSA ist gekennzeichnet durch einen wiederholten Kollaps des Nasen-Rachen-Raums während des Schlafens. Dieses Phänomen beruht dabei auf einer Verengung der Atemwege, sobald dem bei der Inspiration entstehenden subatmosphärischem Druck kein ausreichend großer Widerstand entgegenwirkt. Dies ist insbesondere bei erhöhtem extraluminalen Druck sowie kleiner werdenden Atemwegsdurchmesser der Fall. Die tagsüber erfolgreiche Kompensation der Atemwegsobstruktion durch den Musculus genioglossus, der für eine Dilatation der oberen Atemwege verantwortlich ist und synchron mit der Atemmuskulatur agiert, ist während des Schlafens aufgrund einer verminderten Aktivität jenes Muskels unzureichend und begünstigt somit die nächtliche Kollapsneigung der Atemwege.¹¹ Das Sistieren des Atemflusses während jener obstruktiven Phasen wieder rum bedingt eine dadurch resultierende Hypoxie

und Hyperkapnie, d. h. eine Minderversorgung des Körpers mit Sauerstoff (O₂) bei gleichzeitig erhöhten Konzentrationen an Kohlenstoffdioxid (CO₂) im Blut. Aus physiologischer Sicht stellt CO₂ den wichtigsten Parameter dar, welcher bei Erreichen eines bestimmten Schwellwertes einen Atemantrieb auslöst. Durch den steigenden CO₂-Gehalt kommt es demnach zu einem Arousal, d. h. einer Weckreaktion des Körpers, aufgrund dessen ein Wiedereinsetzen der Atmung erfolgt. Diese Arousals finden im Allgemeinen ohne bewusste Wahrnehmung durch die Betroffenen statt. Allerdings führen sie zu einer Zerstörung der physiologischen Struktur des Schlafes, was sich in einem fragmentierten Schlafprofil äußert. Dies führt dazu, dass tiefere Schlafstadien nicht erreicht werden und damit auch die regenerierende Funktion des Schlafes beeinträchtigt ist.^{12,13}

III. Ätiologie und Risikofaktoren

Da die Ätiologie der OSA multifaktoriell ist, stellt der oben beschriebene pathophysiologische Prozess lediglich ein Erklärungsmodell für die Entstehung der Obstruktion der oberen Atemwege dar, welche für diese Form der SBAS typisch ist. Aufgrund der Gegebenheit, dass sich diese Atemstörung allerdings nur teilweise in der Gesellschaft ausbildet, müssen für die tatsächliche Manifestation jener Erkrankung zusätzlich noch andere Prädispositionen einwirken.

Die entscheidenden auslösenden Faktoren sind hierbei v.a.:

✓ Vorbestehendes Schnarchen:

Obwohl sich nicht bei jedem Schnarcher ein OSA manifestiert und im Umkehrschluss auch nicht jeder Betroffene mit diagnostizierter Schlafapnoe schnarcht, zählt vorbestehendes Schnarchen dennoch zu einem der prädisponierenden Faktoren jenes Krankheitsbildes. Der Grundgedanke hierbei ist, dass chronisches Schnarchen im Sinne eines Vibrationstraumas eine zunehmende Neurodegeneration verursacht und damit die Entwicklung einer obstruktiven Atemstörung fördern kann.¹⁴

✓ Zunahme des parenchymalen Druckes:

Hierzu zählen alle Faktoren, welche eine Steigerung des Gewebedruckes herbeiführen. Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer OSA stellt dabei die Adipositas dar. Aufgrund der zunehmenden Problematik einer immer übergewichtiger werdenden Bevölkerung, kann man resultierend daraus auch

eine steigende Prävalenz der OSA beobachten. Auch eine Vielzahl von Studien zeigten, dass eine Gewichtszunahme mit einem Body-Mass-Index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ nicht nur zu einer allgemeinen Erhöhung des Körperfettanteils führt, sondern besonders im Bereich des Rachens eine vermehrte Fetteinlagerung induziert, was entsprechend eine Obstruktion der Atemwege in diesem Abschnitt des Pharynx begünstigt. Seltener Ursachen für steigenden Gewebedruck können auch die Entwicklung von Gewebeödemen, wie sie häufig durch Schnarchen verursacht werden, oder Myxödeme, die man u. a. im Rahmen einer Hypothyreose findet, sein.¹⁴

✓ Erhöhung des negativen inspiratorischen Druckes:

Der physiologisch negative intrathorakale Druck während der Einatmung entsteht, indem während der Einatmung durch die Kontraktion der Atemmuskulatur – v. a. des Zwerchfells – eine Vergrößerung des thorakalen Volumens erfolgt, wodurch ein Unterdruck gegenüber der Außenluft entsteht und somit das Einatmen ermöglicht wird. Dieser negative inspiratorische Druck kann nun durch diverse Faktoren erhöht werden. Hierzu zählen insbesondere anatomische Deformitäten, welche eine Verengung der oberen Atemwege verursachen. Die wichtigsten Prädispositionen sind nasale Obstruktionen (Septumdeviation, Muschelhyperplasie), Parenchymhyperplasien im Bereich des Oropharynx (Tonsillen- oder Uvulahyperplasie), eine Retrognathie, d. h. eine Rückverlagerung des Kiefers gegenüber der Schädelbasis, Mittelgesichts-anomalien sowie eine Anomalie der Epiglottis.^{11,14}

✓ Abnahme der muskulären Kräfte v.a. der Pharynxmuskulatur:

Dieses Phänomen lässt sich einerseits begründen durch die physiologische Abnahme des Muskeltonus während des Schlafens – insbesondere während der Restless-Eye-Movement Schlafphasen – andererseits gibt es auch diverse neuromuskuläre Erkrankungen, welche eine Verminderung der muskulären Kraft hervorrufen. Der Einsatz von muskelrelaxierenden Medikamenten, wie Benzodiazepine, oder auch Alkoholkonsum können eine Entspannung der Muskulatur bewirken, sind aber nur sehr selten Ursache für die Entwicklung einer Schlafapnoe.¹⁴

Neben den oben genannten Faktoren, welche die Entwicklung einer OSA begünstigen können, gibt es auch noch weitere wichtige Begleiterkrankungen, die mit einer erhöhten Inzidenz SBAS einhergehen. Im Rahmen der OSA findet man hierbei häufig eine gleichzeitig in der Krankengeschichte dokumentierte DM Typ II Erkrankung oder ein chronisches Nierenversagen (CNV).¹⁰

IV. Diagnosekriterien und Schweregradeinteilung

Diagnostische Kriterien gemäß American Academy of Sleep Medicine (AASM):

- ✓ Mindestens eines der folgenden Patienten-Kriterien ist erfüllt:
 - Berichtete Symptomatik, welche unerwünschten Tagesschlaf, unerwünschte Tagesschläfrigkeit, nicht erholsamer Schlaf, Müdigkeit oder Schlaflosigkeit umfasst
 - Erwachen mit Atempausen, Schnappen nach Luft, Erstickungsgefühl
 - Fremdanamnestic berichtetes Schnarchen und/oder Atempausen
- ✓ Durchführung einer Polysomnographie (PSG) mit folgenden Kriterien:
 - ≥ 5 respiratorische Ereignisse (Apnoen etc.) pro Stunde Schlaf
 - Hinweise gesteigerter Atemanstrengung während aller oder während eines Teils der respiratorischen Ereignisse
- ✓ Ausschluss anderer Schlafstörungen, internistischer oder neurologischer Erkrankungen, Einnahme von Medikamenten oder Substanzmittelabusus als Ursache für die Krankheit

Alternative Kriterien für die Diagnosesicherung „obstruktives Schlafapnoesyndrom“:

- ✓ Durchführung einer PSG mit folgenden Kriterien:
 - ≥ 15 respiratorische Ereignisse pro Stunde Schlaf
 - Hinweise gesteigerter Atemanstrengung während aller oder während eines Teils der respiratorischen Ereignisse
- ✓ Ausschluss anderer Schlafstörungen, internistischer oder neurologischer Erkrankungen, Einnahme von Medikamenten oder Substanzmittelabusus als Ursache für die Krankheit.¹⁴

Die Schweregradeinteilung der OSA erfolgt dabei in drei Kategorien, welche sich nach dem Punktwert des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) richtet. Dieser setzt sich aus den beiden weiteren Schlaf-Indices dem Apnoe-Index (AI) und dem Hypopnoe-Index (HI) zusammen. Der AI beschreibt die maximale Anzahl an gemessenen Atemaussetzern mit einer Dauer von mehr als 10 Sekunden, während der HI sich auf die Phasen verminderter Atemintensität beschränkt, welche neben den Apnoe-Episoden auftreten. Somit ist der HI als die Gesamtzahl der beobachteten Hypopnoen zu verstehen.

Gebräuchlicher Weise wird eine Hypopnoe beschrieben als:

- ✓ Verringerung der mechanischen Atembewegung um ≥ 50 %
- ✓ Verringerung des Atemflusses um ≥ 50 %
- ✓ Verringerung der Sauerstoffsättigung um ≥ 4 %

Der AHI ergibt sich schließlich aus der Summe der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf. Insgesamt können mittels jenes Schlafindexes drei Schweregrade der OSA beschrieben werden.^{14,15}

Tabelle 1: Schweregrad-Klassifikation einer obstruktiven Schlafapnoe anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index

AHI	Schweregrad
<15/h	keine bis milde OSA
≥ 15 /h und <30/h	Mittelgradige OSA
≥ 30 /h	Schwergradige OSA

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, OSA: obstruktive Schlafapnoe

1.1.3. Zentrale Schlafapnoe

I. Prävalenz

CSA tritt mit ca. 10 % Prävalenz deutlich seltener auf als die OSA.¹⁰ Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, einigen neurologischen Krankheitsbildern bzw. einer höher dosierten Medikation mit Opiaten wird das Vorliegen einer CSA allerdings deutlich häufiger beobachtet.⁴¹ Hinzukommend scheinen bei der CSA insbesondere Alter und Geschlecht eine Rolle zu spielen. Donovan et al. zu Folge waren Patienten mit CSA älter und überdurchschnittlich häufig männlich im Vergleich zu denjenigen mit OSA.⁴⁰

II. Pathophysiologie

CSA ist charakterisiert durch einen fehlenden Atemantrieb während des Schlafens und dadurch resultierende wiederkehrende Perioden insuffizienter Atmung und gestörten Gasaustausches. Dieses Syndrom kann generell basierend auf dem CO₂-Level – ein wichtiger Parameter für das Einsetzen des Atemantriebs – in zwei Gruppen unterteilt werden. Somit kann man unterscheiden zwischen einer hyper- und einer hypokapnischen Form der CSA.^{16,42}

✓ Hyperkapnische Form der CSA:

Bei dieser Unterart der CSA handelt es sich definitionsgemäß um Patienten mit eingeschränkter Ventilationsleistung während der Wachphasen und einem gewissen Grad an Hyperkapnie unter Tag, die beim Schlafen an Schwere zunimmt. Pathophysiologisch kann dieses Phänomen zweierlei Ursprünge haben: Einerseits tritt es bei Patienten mit einem gestörten zentralen Atemantrieb aufgrund von z. B. Tumor oder Trauma bedingten Läsionen des Atemzentrums auf und andererseits bei Betroffenen mit primär intakter zentraler Atemregulation, allerdings mit einem vorliegendem Defekt in der Motoneuronen-Achse, welche für die motorische Innervation der Atemmuskulatur verantwortlich ist.¹⁶

✓ Hypokapnische Form der CSA:

Betroffene mit dieser Atmungsstörung weisen einen normalen oder erniedrigten CO₂-Schwellwert auf, welcher einen Atemantrieb auslöst, sodass es nicht zur Entwicklung einer nächtlichen Hyperkapnie kommt.⁴² Zu dieser Manifestationsform der CSA zählt neben der Cheyne-Stokes-Atmung

(CSR) auch die ideopathische Schlafapnoe. Erstere zeichnet sich durch ein Crescendo-Decrescendo-Atemmuster mit intermittierenden Apnoen und einem Abfall der Sauerstoffsättigung aus. Verstärkt wird diese Atmung bei Betroffenen mit kongestiver Herzinsuffizienz bzw. einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion beobachtet. Diejenigen Patienten mit bestehender CSA ohne Vorliegen des für die CSR typischen Atemmusters sowie mit fehlenden Apnoen während des Leichtschlafes bei gleichzeitiger Normokapnie bzw. Hypokapnie tagsüber fallen in die Kategorie der ideopathischen Schlafapnoe. Trotz bestehenden Überschneidungen im Pathomechanismus ist bei diesem Krankheitsbild der Atemzyklus kürzer, wie auch das Ausmaß der Sauerstoffsättigung schwächer ausgeprägt als bei der CSR.¹⁶

In der unten abgebildeten Grafik (Abbildung 1) werden die einzelnen Manifestationen der CSA vereinfacht zusammengefasst:

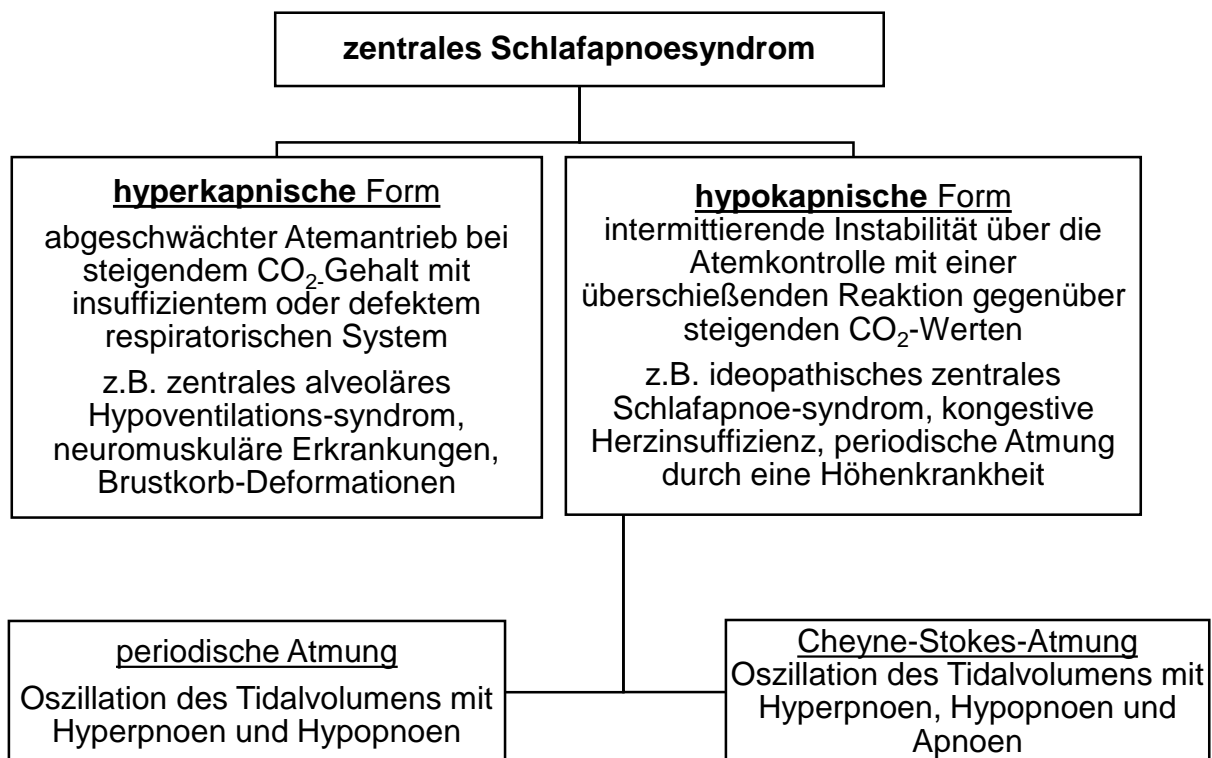


Abbildung 1: Taxonomie der zentralen Schlafapnoe modifiziert nach [17]

III. Ätiologie und Risikofaktoren

Zur Entwicklung der CSA tragen Erkrankungen bzw. auslösende Faktoren bei, welche eine Schädigung des zentralen Nervensystems bedingen. Hierzu zählen insbesondere Komorbiditäten neurologischer bzw. neuromuskulärer Natur. Die wichtigsten Pathogenitätsfaktoren lauten dabei wie folgt:¹⁰

Tabelle 2: Auslösende Faktoren für die Entwicklung einer zentralen Schlafapnoe
modifiziert nach [10]

Neuromuskulär	Neurologisch
✓ Myasthenia gravis	✓ Hirnstammtumor, -infarkt
✓ Myotone Muskeldystrophie	✓ Bilaterale zervikale Cordotomie
✓ Phrenikusparese	✓ Enzephalitis
	✓ Bulbäre Poliomyelitis
	✓ Schädel-Hirn-Trauma

Erwähnenswert ist auch der scheinbare Zusammenhang mit kardialer Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Vorhofflimmern sowie CNV, welche mit einem vermehrten Auftreten der CSA vergesellschaftet sind.^{1-5, 41}

IV. Diagnosekriterien

Zwar fehlt eine standardisierte Beschreibung für das Vorliegen einer CSA, allerdings umfasst jede der aktuell insgesamt 6 Definitionen laut der International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) folgende Diagnosekriterien:⁴¹

- ✓ Episoden von nächtlichen Apnoen mit einer Dauer von ≥ 10 s ohne damit assoziierte respiratorische Atemanstrengung
- ✓ Zentraler AHI ≥ 5 /h Schlaf
- ✓ Anteil der zentralen Apnoen von der Gesamtheit der nächtlichen Atempausen beträgt ≥ 50 %⁴¹⁻⁴³

1.1.4. Symptomatik schlafbezogener Atemstörungen

Die klinische Ausprägung der SBAS ist unspezifisch, sodass sie sich in Form eines bunten Bildes an Symptomen präsentiert. Auch der Leidensdruck der Patienten kann von einer geringen Belastung bis zu einer schweren Beeinträchtigung der Alltagsführung reichen. Allgemein lassen sich die Beschwerden in drei Kategorien einteilen.

In der folgenden Tabelle wird das klinische Bild der SBAS in drei Kategorien aufgeschlüsselt dargestellt.¹⁰

Tabelle 3: klinisches Bild des Schlafapnoesyndroms modifiziert nach [10]

Schlafbezogene Symptome	Folgeerscheinungen aufgrund nicht erholsamen Schlafes	Sekundäre Symptome und Begleiterkrankungen
✓ Schnarchen	✓ Exzessive Tagesmüdigkeit	✓ Arterielle Hypertonie
✓ Schlafstörungen	✓ Leistungsabfall	✓ Herzrhythmusstörung
✓ Schlaflosigkeit	✓ Persönlichkeitsveränderungen	✓ KHK
✓ Plötzliches Erwachen mit Atemnot	✓ Morgendliche Mundtrockenheit	✓ Herzinsuffizienz (recht-/linksventrikulär)
✓ Nykturie	✓ Morgendlicher Kopfschmerz	✓ Cor pulmonale
✓ Alpträume	✓ Sexuelle Dysfunktion	✓ Polyzythämie
✓ Nachtschweiß		

Das Ausmaß der Beschwerden korreliert in der Regel mit dem Schweregrad des SBAS. Allerdings sind auch Fälle bekannt, welche vollkommen symptomfrei verlaufen und Patienten weder schlafbezogene Probleme noch eine ausgeprägte Tagessymptomatik beklagen. Normalerweise wird jedoch eine erhöhte Tagesschläfrigkeit als Leitsymptom von den Betroffenen beschrieben. Diese erhöhte Schlafneigung, welche man v. a. in bereits schlaffördernden Situationen verspürt, kann dabei so stark ausgeprägt sein, dass dies zu sogenannte Mikroschlafattacken führt. Dieser Sekundenschlaf kann dabei eine erhebliche Gefährdung, insbesondere im Straßenverkehr, sein und ist mit einer erhöhten Unfallrate assoziiert.¹⁴

1.1.5. Diagnostik schlafbezogener Atemstörungen

Das diagnostische Vorgehen zur Sicherung der Diagnose SBAS orientiert sich an dem Stufenkonzept der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinien) und wird bei Vorliegen entsprechender Symptomatik bzw. bei bestehenden Risikofaktoren in die Wege geleitet.¹⁶

I. Fragebogengestützte Anamnese und Fremdanamnese (Stufe 1)

Als erster Schritt der Diagnostik erfolgt eine ausführliche Anamnese gegebenenfalls auch eine über Angehörige durchgeführte Fremdanamnese im Hinblick auf den Schlaf-Wach-Rhythmus des Betroffenen. Wichtig ist dabei auch eine spezifische Abklärung einer möglichen Schlafstörung in Form von Ein- oder Durchschlafstörungen unter Verwendung standardisierter Fragebögen, wie der Epworth Sleepiness Scale, welche für eine Schlafapnoe typische Symptome u.a. eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit abfragt.¹⁹ Das international am häufigsten eingesetzte Umfrageverfahren zur Identifikation von Hochrisiko-Patienten für das Vorliegen einer OSA ist der Berliner Fragebogen. Dieser besitzt laut Chung et al. eine Sensitivität (SEN) von 74,3 % bis 79,5 % zur Identifikation einer mittel- bis schwergradigen OSA. Allerdings ist im Vergleich zu anderen anamnestischen Methoden der Zeitaufwand auch relativ hoch.¹⁸

II. Klinische Untersuchung (Stufe 2)

Die klinische Untersuchung sollte sich hierbei v. a. auf die Abklärung der Krankengeschichte des Patienten hinsichtlich respiratorischen Störungen, Hypertonie sowie anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen richten. Zudem sollten insbesondere auch klinische Aspekte wie u. a. Schnarchen, nächtliche Apnoeepisoden und rezidivierende Arousals, morgendliche Kopfschmerzen sowie Tagesschläfrigkeit explizit abgefragt werden. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung ist eine Mitbeurteilung schlagapnoetypischer Atemwegs- und nasopharyngealer Kennzeichen wie Nackenumfang, Zungenvolumen und Tonsillengröße zu berücksichtigen.^{19, 47}

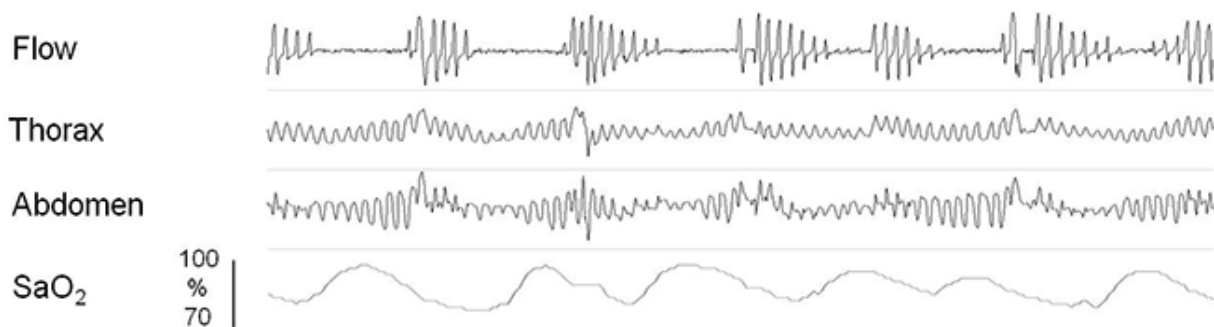
III. Polygraphie (PG) (Stufe 3)

Liegen nach den ersten beiden diagnostischen Schritten die charakteristischen klinischen Symptome und typischen körperlichen Untersuchungsbefunde vor, welche die Verdachtsdiagnose einer SBAS bestärken, so wird als nächstes eine PG durchgeführt. Diese kann auch in Form eines ambulanten Monitorings für zu Hause zum Einsatz kommen. Allgemein gilt dabei, dass das Gerät über einen Zeitraum von mindestens 6h den Schlaf der Betroffenen dokumentieren muss.

Nach den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses sollten dabei im Hinblick auf die Qualitätssicherung folgende Parameter während einer kardiorespiratorischen PG abgeleitet werden:¹⁹

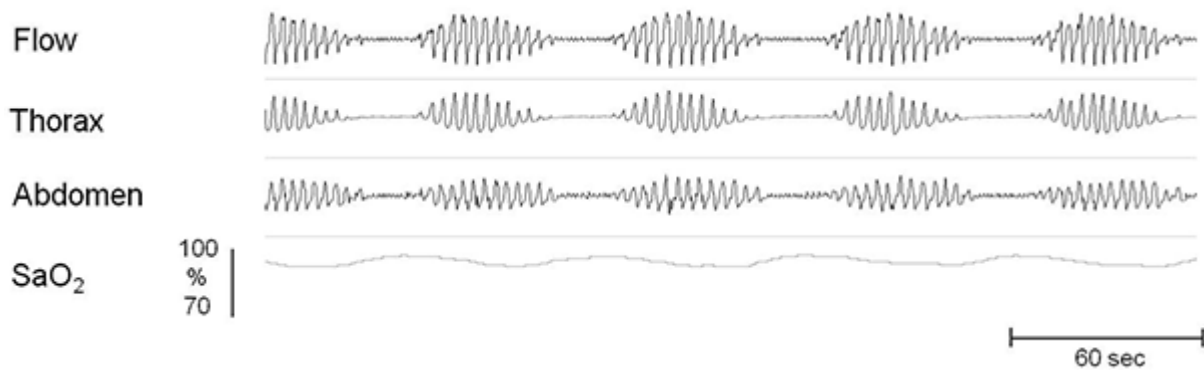
- ✓ Registrierung der Atmung inklusive Atemfluss und Schnarchgeräusche
- ✓ Messung der abdominalen und thorakalen Atembewegung
- ✓ Messung der Sauerstoffsättigung mittels Oxymetrie
- ✓ Aufzeichnung der Herzfrequenz
- ✓ Aufzeichnung der Körperlage

Im Folgenden werden PG-Auswertungen dargestellt, welche typischerweise bei Diagnose einer OSA (Abbildung 2) bzw. einer CSA (Abbildung 3) zu finden sind.



Flow: Atemfluss, Thorax: thorakale Atembewegung, Abdomen: abdominelle Atembewegung, SaO₂: Sauerstoffsättigung

Abbildung 2: obstruktiver Apnoen mit erhaltener thorakoabdominalen Atembewegung und konsekutiver Desaturation⁹⁴



Flow: Atemfluss, Thorax: thorakale Atembewegung, Abdomen: abdominelle Atembewegung, SaO₂: Sauerstoffsättigung

Abbildung 3: Cheyne-Stokes-Atmung als Unterart der zentralen Schlafapnoe mit Crescendo-Decrescendo Atemmuster und intermittierenden Apnoen⁹⁵

IV. Bei unklarem Befund: Ableitung einer PSG (Stufe 4)

Für die Abklärung eines möglichen Schlafapnoesyndroms stellt die kardiorespiratorische PSG den Goldstandard dar. Laut den BUB-Richtlinien ist eine derartige ergänzende diagnostische Maßnahme erst dann in Erwägung zu ziehen, sofern „trotz sorgfältiger klinisch-anamnestischen Abklärung einschließlich Durchführung geeigneter Testverfahren und der nach Stufe 3 durchgeführten PG keine Entscheidung möglich ist, ob eine Therapie der SBAS notwendig ist oder nicht.“¹⁹

1.2. Überblick über akute Nierenschädigung

1.2.1. Prävalenz

Die Prävalenz von SBAS bei Patienten, welche sich einer elektiven ACB-Operation unterziehen, ist beträchtlich. Bei diesem operativen Vorgehen kann es zu einer Reihe von Komplikationen kommen, wobei eine der schwerwiegenden postoperativen Outcomes die AKI darstellt. Laut Coppolino et al. liegt das Risiko für die Entwicklung einer renalen Schädigung bei Patienten, welche sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen, in Abhängigkeit der AKI-Definitionskriterien bei 7,7-28,1 %. Aufgrund der sich daraus ergebenden Auswirkungen wie längere Hospitalisierungszeit, Dialysepflichtigkeit – bei 15 % aller herzchirurgischen Intensivpatienten resultiert hieraus eine vorübergehende apparative Nierenersatztherapie ²⁵ – und eine erhöhte Mortalität, stellt eine postoperative AKI eine entscheidende Komplikation nach ACB-Verfahren dar.⁵⁹

1.2.2. Pathophysiologie und Verlauf

Aus pathophysiologischer Sicht ist die Entwicklung einer AKI wie folgt zu verstehen: Bedingt durch eine primäre Schädigung der Niere, z.B. durch Schock, kommt es initial zu einer Vasokonstriktion sowie der Entstehung von Fibrinthromben. Das Resultat hieraus ist eine renale Ischämie. Es kommt zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), welches wiederum eine Kontraktion des Vas Afferens induziert und damit zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führt. Es folgt eine oligo- bzw. anurische Phase, der sich ein polyurisches Stadium anschließt. Dieses ist durch beginnende Reparaturmechanismen charakterisiert, sodass potenziell ein Wiedererreichen einer Normurie nach abgelaufener Restitution möglich ist.⁵⁸

Somit handelt es sich allgemein bei der AKI um eine subletale Veränderung der renalen Tubuluszellen, welche sich typischerweise in einer Abnahme der GFR – dem Leitsymptom der AKI – widerspiegelt. Klinisch lässt sich dieser pathophysiologische Prozess in vier Phasen unterteilen.⁴⁴

I. Initialphase

Diese Stunden bis Tage andauernde initiale Phase zeichnet sich durch eine Schädigung renaler Tubuluszellen aus. Grundlage hierfür ist eine Abnahme des renalen Blutflusses und ein damit einhergehender Mangel an Adenosintriphosphat, was im schwerwiegendsten Fall einen Zelltod hervorrufen kann. Besonders anfällig sind dabei die proximalen Tubuluszellen, welche bei bestehender Ischämie initial geschädigt werden. Während dieser Phase kommt es somit zu einem drastischen Abfall der GFR mit einer Urinausscheidung, welche unter 0,5 ml/kg/h liegt.⁴⁴⁻⁴⁶

II. Phase der Oligurie/Anurie

Eine der einleitenden Ischämie folgende Hypoxie sowie inflammatorische Prozesse sind die beiden Kennzeichen der zweiten klinischen Phase der AKI. Beide pathophysiologischen Ereignisse finden vor allem im Bereich des Nierenmarks bzw. der Rinden-Mark-Grenze statt und führen hier zu einer fortschreitenden epithelialen Dysfunktion und Zelluntergang. Gleichzeitig dazu kann man im Kortex bereits erste Regenerationsmechanismen der Tubuluszellen beobachten. Dennoch sinkt die GFR aufgrund der Apoptose und Nekrose in der Markregion weiter ab. Aufgrund der Funktionseinschränkung der Niere mit Reduktion der Diurese auf unter 400 ml/Tag bis zu unter 100 ml/Tag besteht die Gefahr einer Überwasserung inklusive Entwicklung eines Lungenödems, einer Hyperkaliämie sowie einer metabolischen Azidose.^{44,45,58}

III. Phase der Polyurie

Das Ziel dieses Stadiums ist die Aufrechterhaltung der zellulären und tubulären Integrität. Innerhalb dieses Zeitraums verharrt die GFR auf einem konstanten Niveau und die Perfusion der Nieren normalisiert sich.^{44,45} Zeitgleich besteht allerdings das Risiko eines Wasser- und Elektrolytverlusts, was zu einer Exsikkose führen kann.⁵⁸

IV. Erholungsphase:

Eine sich über mehrere Monate bis zu einem Jahr erstreckende Phase der Rekonvaleszenz dient der vollständigen Regeneration der Zellpolarität und renalen Funktionsleistung einschließlich einer Wiederherstellung der Homöostase von Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sowie einer stetigen Normalisierung der GFR.^{44,45}

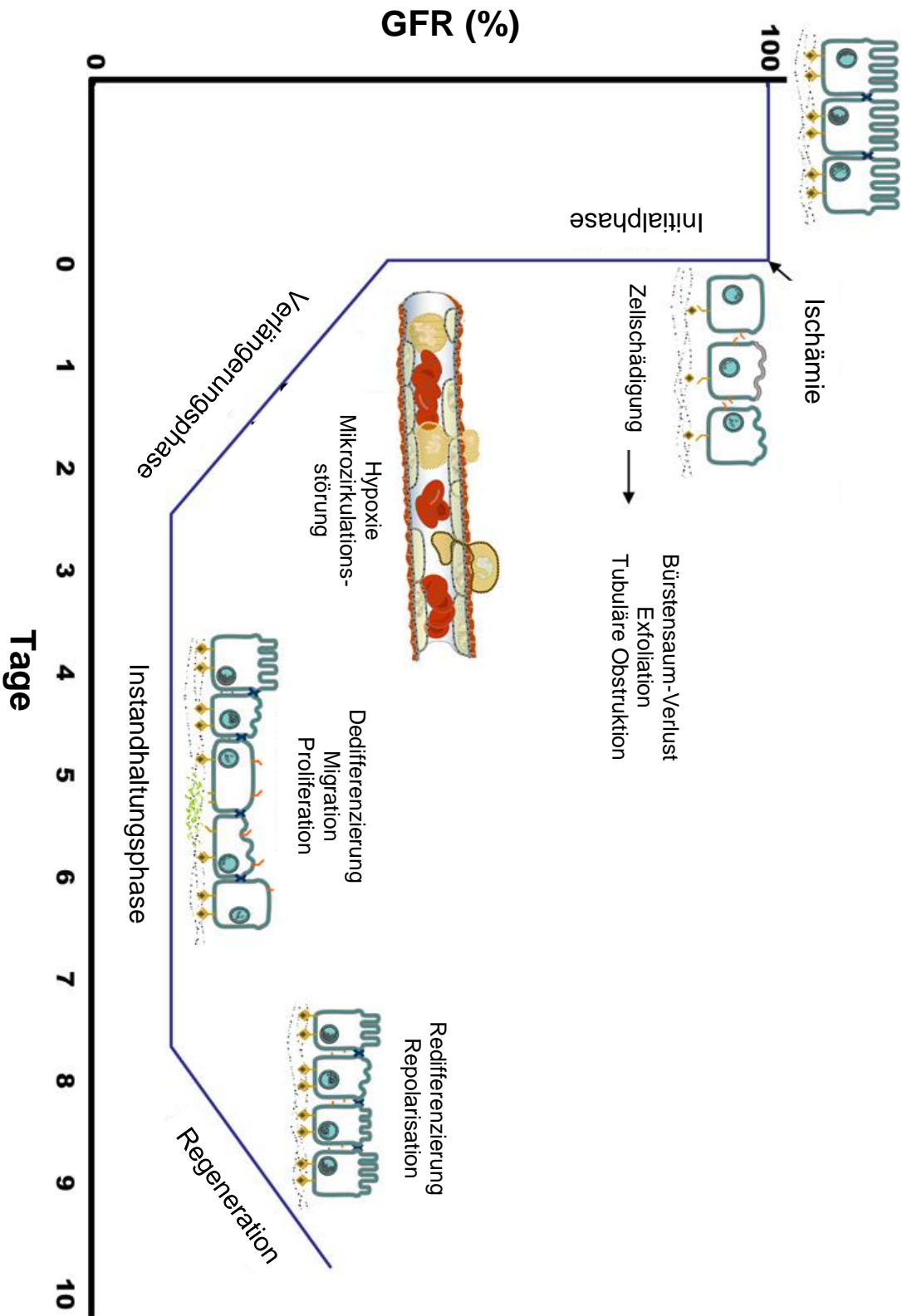


Abbildung 4: Beziehung zw. den klinischen und den zellulären Phasen der akuten Nierenschädigung, sowie dem temporären Impact auf Organfunktion wiedergespiegelt durch die GFR, modifiziert nach [44]

1.2.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Hinsichtlich der Entstehung der AKI gibt es drei Ätiologien zu unterscheiden: prärenal, intrarenal und postrenal.³² Eine vor dem Hintergrund des amerikanischen PICARD-Programms (Program to Improve Care in Acute Renal Disease) in Krankenhäusern und Kliniken durchgeführte Studie kam hinsichtlich der häufigsten Pathogenitätsfaktoren zu folgendem Ergebnis:²⁸

- ✓ Ischämisch bedingte akute tubuläre Nekrose (ATN)
- ✓ Unklare prärenale Ursachen
- ✓ Nephrotoxizität
- ✓ Herzerkrankungen
- ✓ Lebererkrankungen inkl. Leberzirrhose
- ✓ Multifaktorielle Ätiologien

In Tabelle 4 findet sich eine Zusammenfassung der Pathogenitätsfaktoren, die für die Entstehung einer AKI ursächlich sein können.

Tabelle 4: Ätiologie der akuten Nierenschädigung modifiziert nach [28]

	Ätiologie	Ursache	Beispiele
prärenal	<i>zirkulatorisch-ischämisch</i>	Intravasaler Volumenmangel	Blut- Plasma-, Flüssigkeit- und Elektrolytverlust
		reduzierte kardiale Pumpleistung	kardiogener Schock, Herzbeuteltamponade
		periphere Vasodilatation	Anaphylaxie, Sepsis, OP, hepatorenales Syndrom, Prostaglandin-Inhibitoren
		erhöhter intrarenaler Gefäßwiderstand	ACE-Hemmer
		Abfall des intra-glomerulären Druckes	

intrarenal	<i>ATN</i>	endogene Toxine	Hämolyse, Pankreatitis, Ileus
		exogene Toxine	Antibiotika, Zytostatika, hochdosiert Katecholamine
		renale Ischämie	Schock, Blutung, Trauma, Pankreatitis
	<i>interstitiell</i>	akute bakterielle interstitielle Nephritis	
		akute medikamenten- induzierte interstitielle Nephritis	
	<i>glomerulär</i>	lineare Immunkomplexe	Goodpasture-Syndrom
		granuläre Immunkomplexe	akute postinfektiöse GN, Lupus-Nephritis, Endokarditis
		keine Immunkomplexe	Wegener-Granulomatose, Panarteriitis nodosa
	<i>vaskulär</i>	Große Gefäße	Nierenarterienstenose, Embolie
		Kleine Gefäße	Vaskulitis, Thrombotische Makro/Mikroangiopathie
postrenal	<i>mechanisch- obstruktiv</i>	bilaterale Ureterobstruktion	Intrauretral (Steine, Koagel) Extrauretral (Karzinome) Retroperitonealfibrose
		Blasenhalsobstruktion	Prostatahyperplasie, Karzinom, autonome Neuropathie
		Urethralobstruktion	Urethralklappen/-strikturen

Während die prärenale Form, deren Entstehung auf zirkulatorisch-ischämischen Faktoren beruht, potenziell reversibel verlaufen kann, ist die intrarenale AKI in Form einer ATN infolge eines damit einhergehenden irreversiblen Zelluntergangs nicht mehr umkehrbar.

Wichtig ist daher eine korrekte klinische Unterscheidung zwischen den einzelnen Ursachen der AKI. Dies ist mittels einer Urinanalyse möglich, welche allerdings vor der therapeutischen Gabe von Diuretika durchgeführt werden sollte.²⁸

Nachfolgende Tabelle (Tabelle 5) zeigt die unterschiedlichen Ergebnisse der Urinanalyse in Abhängigkeit des ätiologischen Hintergrundes der AKI:²⁹

Tabelle 5: Resultate der Urinanalyse abhängig von den unterschiedlichen Ursachen eines akuten Nierenversagens modifiziert nach [29]

	prärenal	intrarenal	postrenal
Urinanalyse	normal	Proteinurie + Harnzylinder +	Leukozyten + Erythrozyten +
Fraktionierte Natrium Exkretion	<1 %	>1 %	akut: <1 % chronisch: >1 %
Fraktionierte Harnsäure Exkretion	<10 %	>10 %	variabel
Fraktionierte Harnstoff Exkretion	<35 %	>35 %	variabel
Urin Osmolalität (mosmol/kg)	>600	ca. 300	variabel

1.2.4. Diagnosekriterien und Klassifikationssysteme

Die AKI ist eine schnell eintretende, prinzipiell reversible Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion. Zwar gibt es keine einheitliche Definition, allerdings wird sie in den meisten Studien als das Neuauftreten folgender vier Entwicklungen innerhalb eines Zeitraums von Stunden bzw. Tage nach OP aufgefasst:²⁹

- ✓ Oligurie (Diurese $\leq 400\text{ml/Tag}$ mit resultierender Volumenüberlagerung)
- ✓ Anstieg der Harnstoff-Stickstoff-Konzentration
- ✓ Anstieg der Kreatinin-Konzentration
- ✓ neu auftretende Störung des Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes

Die Diagnose der AKI orientiert sich weitgehend an den RIFLE-Kriterien („Risk“ – „Injury“ – „Failure“ – „Loss“ – „ESRD“ (End Stage Renal Disease)). Daneben wurde 2006 die auf drei Stadien reduzierten AKIN-Kriterien („Acute Kidney Injury Network“) definiert. 2004 manifestiert sich zunehmend die Bezeichnung AKI für die Beschreibung einer akuten Verschlechterung der renalen Funktionsleistung. Diese neu eingeführte Beschreibung verdeutlicht konkret, dass es sich bei der Beeinträchtigung der renalen Exkretionsleistung nicht um einen statischen, sondern einen dynamischen Krankheitsverlauf handelt, welcher sich in unterschiedlichen Schweregraden präsentieren kann.²⁴

1. RIFLE-Kriterien

Die zuvor eher uneinheitliche Diagnosestellung der AKI wurde mit Einführung der RIFLE-Kriterien durch die Internationale Konsensuskonferenz 2004 erstmals zu einer konformen Definition und Klassifizierung zusammengefasst. Das Akronym RIFLE beschreibt dabei bereits in den Grundzügen den potenziellen Verlauf des akuten Nierenversagens und steht für „Risk“ – „Injury“ – „Failure“ – „Loss“ – „ESRD“ (End Stage Renal Disease), was zu Deutsch so viel heißt wie „Risiko“ – „Schädigung“ – „Versagen“ – „Verlust“ – „terminales Nierenversagen“.²⁶

II. AKIN-Kriterien

Der Krankheitsprogress der AKI wurde 2006 durch das AKI-Network auf drei Stadien reduziert, welche durch die sogenannte AKIN-Kriterien beschrieben werden. Diese definieren eine AKI wie folgt:

Eine abrupte Abnahme der renalen Funktionsleistung (innerhalb von 48 h) zeichnet sich aus durch:

- ✓ eine absolute Steigerung des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ (d.h. $26,4 \text{ } \mu\text{mol/L}$) *oder*
- ✓ einen relativen Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration um das 1,5-Fache des Ausgangswertes *oder*
- ✓ eine Reduktion der Diurese in Form einer dokumentierten Oligurie von $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für mehr als 6 h.²⁷

Tabelle 6 zeigt eine schematische Zusammenführung der RIFLE- sowie der AKIN-Kriterien und die gemeinsame Stadieneinteilung der beiden Klassifizierungssysteme.

Tabelle 6: RIFLE- und AKIN-Kriterien modifiziert nach [27, 30]

Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung					
RIFLE	AKIN	Serum-Kreatinin (RIFLE)	Serum-Kreatinin (AKIN)	GFR (RIFLE)	Diurese
R	1	1,5- bis 2-fache \uparrow	1,5- bis 2-fache \uparrow <i>oder</i> $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ \uparrow	$> 25 \% \downarrow$	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für 6 h
I	2	2- bis 3-fache \uparrow	2- bis 3-fache \uparrow	$> 50 \% \downarrow$	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für 12 h
F	3	> 3 -fache \uparrow <i>oder</i> $> 4 \text{ mg/dl}$ mit akutem \uparrow von $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ <i>oder</i> Notwendigkeit Nierenersatz- therapie	> 3 -fache \uparrow <i>oder</i> $> 4 \text{ mg/dl}$ mit akutem \uparrow von $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ <i>oder</i> Notwendigkeit Nierenersatz- therapie	$\geq 75 \% \downarrow$	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ für 24 h
L	-----	Persistierendes Nierenversagen für > 4 Wochen			
E	-----	Persistierendes Nierenversagen für > 3 Monate			

III. KDIGO-Kriterien

In einem 2012 veröffentlichten Bericht vereinheitlicht die KDIGO-Organisation (Kidney Disease – Improving Global Outcome) diese beiden nebeneinander herlaufenden Klassifizierungen bestehend aus RIFLE- und AKIN-Kriterien zu einem gemeinsamen Einstufungssystem.³¹ Die AKI wird dabei definiert als ein abrupter Rückgang der Nierenfunktion. Die neue dreistufige Stadieneinteilung der AKI wird in Tabelle 7 dargestellt.³³

Tabelle 7: Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung nach KDIGO-Kriterien

1. Stadium	1,5- bis 1,9-facher Serum-Kreatinin-Anstieg innerhalb von 7 Tagen postoperativ <i>oder</i> Anstieg von $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 h
2. Stadium	2,0- bis 2,9-facher Anstieg des Serum-Kreatinins
3. Stadium	≥ 3 -facher Serum-Kreatinin-Anstieg <i>oder</i> Serum-Kreatinin ≥ 4 mg/dl mit akutem Anstieg von $\geq 0,5$ mg/dl <i>oder</i> Indikation einer Nierenersatztherapie

1.3. Alter als einflussnehmender Faktor

1.3.1. Alter als Einflussfaktor bei bestehender Schlafapnoe

I. Altersabhängige Prävalenz und Pathophysiologie

Die Prävalenz von SBAS nimmt mit steigendem Alter zu. Laut aktueller Studienlage sind ca. 20 % der Erwachsenen über 60 Jahre von einer mittel- bis schwergradigen SBAS betroffen.⁶⁹ Dies entspricht in etwa dem Doppelten der Prävalenz in der jüngeren Population. Während jüngeren Betroffenen vor allem männlich sind, gleicht sich die Geschlechterverteilung im Verlauf zunehmend an. Der höhere Anteil von SBAS im Alter ist hierbei einerseits auf die Veränderung des Pathomechanismus, welcher für die Entstehung verantwortlich ist, zurückzuführen und andererseits durch die mit zunehmendem Lebensalter auftretenden Komorbiditäten zu erklären. Diese können das Vorkommen von Schlafapnoe bei Älteren auf bis zu 50-80 % steigern. Die relevantesten Einflussgrößen stellen hierbei Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Demenz dar.⁶⁰ Hinsichtlich der Zunahme von SBAS mit steigendem Alter spielen folgende altersphysiologischen Veränderungen eine Rolle, die allesamt eine Kollapsneigung der oberen Atemwege begünstigen:

- ✓ Zahnlosigkeit (Verkleinerung des Retropharyngealraums)
- ✓ Zunahme des Atemwegswiderstands⁶²
- ✓ Altersabhängige Veränderungen der Rachenmorphologie wie das durch Absenken des Zungenbeins sowie eine Abnahme des Lumens der oberen Atemwege
- ✓ Dysfunktion und Abbau der Rachenmuskulatur
- ✓ Zunahme der Arousal-Frequenz mit Steigerung der Ventilation und relativer Hypokapnie und damit resultierender respiratorischer Instabilität⁶⁴

II. Klinik der Schlafapnoe bei älteren Patienten

Obwohl in den letzten Jahren die Prävalenz objektiv diagnostizierter SBAS in der älteren Population zunahm, zeigte sich die Symptomatik in dieser Gruppe eher atypisch. Während sich v.a. die OSA bei jüngeren Betroffenen, wie in den vorherigen Kapiteln erläutert, in Form eines typischen klinischen Bildes präsentiert, ist dies bei alten Menschen nicht eindeutig gegeben.⁶⁵ Studien zeigen dabei, dass zunehmendes Alter mit einer Abnahme der subjektiven Tagesmüdigkeit vergesellschaftet ist.⁷⁰

Aufgrund der altersabhängigen Zunahme einer fragmentierten Schlafarchitektur sowie einer Verschlechterung der Schlafqualität – unabhängig vom Vorliegen einer Schlafapnoe – kann angenommen werden, dass Betroffene, bei denen zusätzlich eine SBAS besteht, weitere krankheitsassoziierte Schlafprobleme nicht in dem Ausmaß wahrnehmen, als es bei Jungen der Fall ist.⁶⁵

III. Effekt von Alter auf die Ausprägung von Komorbiditäten

✓ Kardiovaskuläre Erkrankungen

SBAS sind in vielen Studien als signifikanter Risikofaktor für eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos beschrieben. Dieser negative Effekt spielt dabei allerdings primär bei Patienten mittleren Alters eine Rolle.⁶³ Laut Hagenah et al. zeigten die in einer Längsschnittstudie untersuchten Patienten über 70 Jahre, welche an SBAS litten, verglichen mit der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt oder Schlafanfall.⁶⁸ Auch weitere Studien von Haas et al. deuteten darauf hin, dass ältere Menschen mit und ohne SBAS keine relevanten Unterschiede in der Entwicklung einer Hypertonie aufweisen. Dies kann u. a. damit erklärt werden, dass die akute kardiovaskuläre Reflexantwort bei schlafapnoeassoziierten Weckreaktionen mit zunehmendem Alter weniger stark ausgeprägt ist, was sich paradoxerweise protektiv auf das kardiovaskuläre System auswirken könnte.⁶⁷

✓ Kognition

Sowohl Alter wie auch SBAS sind bedingt durch eine fragmentierte Schlafstruktur und Tagesschläfrigkeit mit kognitiver Dysfunktion assoziiert. Obwohl die Datenlage im Hinblick auf den Einfluss von SBAS auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Älteren begrenzt ist, konnte gezeigt werden, dass das gleichzeitige Vorliegen beider Faktoren nicht zu einer zusätzlichen Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten führt.⁶³

✓ Mortalität

Auch im Hinblick auf die Mortalität scheinen SBAS bei Älteren weniger stark Einfluss zu nehmen. Im Rahmen einer prospektiven Studie von 1995-1998 wurde der Zusammenhang zwischen einer bestehenden SBAS und erhöhter Mortalität untersucht. Nach Adjustierung hinsichtlich Alter und Geschlecht zeigte sich hierbei eine mit einem relativen Risiko von 2,09 erhöhte Sterberate bei männlichen Probanden, welche zwischen 40-70 Jahre alt waren. Diese

wiesen sowohl eine höhere Gesamt- wie auch kardiovaskulär-bedingte Mortalität auf.⁶¹ Der abnehmende Einfluss der Schlafapnoe auf die Mortalität bei älteren Patienten kann dabei unter anderem auf die Zunahme der Begleiterkrankungen mit steigendem Lebensalter zurückgeführt werden.⁶²

✓ Lebensqualität

Letztlich zeigte sich auch bei der Beurteilung der Lebensqualität bei bestehenden SBAS eine verstärkte Beeinträchtigung des Wohlbefindens bei Betroffenen unter dem 65. Lebensjahr. Im Gegensatz dazu war die Health-related Quality of Life in der älteren Vergleichsgruppe kaum beeinträchtigt. Dieses Phänomen kann zum Teil durch eine steigende Toleranz gegenüber gesundheitlichen Einschränkungen begründet werden.⁶⁴ Zusätzlich scheint auch die Tagesschläfrigkeit für ältere Patienten weniger belastend, da jene durch einen höheren Freizeitanteil mehr Schlafmöglichkeiten tagsüber haben, als dies z.B. bei der arbeitenden Bevölkerung der Fall ist.⁶²

1.3.2. Alter als Einflussfaktor für die Entwicklung eines Nierenschadens

I. Altersabhängiges Auftreten akuter oder chronischer Nierenschädigung

Im Rahmen der 2017 erfolgten Datenerhebung des United States Renal Data Systems wurde eine deutliche Korrelation zwischen Alter und zunehmender Inzidenz einer AKI nachgewiesen. So zeigte sich ein Anstieg der AKI-Ereignisse von unter 20 % bei Probanden zwischen 66-69 Jahren auf beinahe 90 % bei über 85-Jährigen.⁷¹ Laut Wie et al. spiegelt sich der Einfluss des Lebensalters auch in dem Vorliegen einer CNV wider. In einer 2016 durchgeführten Studie mit ca. 375.000 Teilnehmern zeigte sich die höchste Prävalenz von CNI bei ≥ 80 -jährigen Probanden.⁷⁵

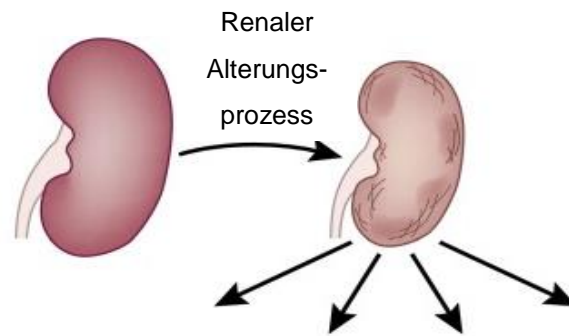
II. Physiologische Alterungsprozesse der Niere

Alter stellt allerdings nicht nur einen ausschlaggebenden Faktor hinsichtlich des Auftretens einer Vielzahl von Erkrankungen dar, sondern nimmt auch maßgeblich Einfluss an physiologischen Veränderungen unserer Organsysteme. Die Niere ist hierbei keine Ausnahme. Mit zunehmendem Alter kommt es zu diversen renalen Veränderungen, welche zum einen klinisch zu erfassen sind und sich zum anderen in einem altersassoziierten histologischen Remodeling widerspiegeln.⁷² Mikroskopisch

äußert sich dies in einer mit dem Alter zunehmenden Nephrosklerose, welche sich aus mehreren Faktoren zusammensetzt. Differenziert betrachtet handelt es sich dabei um eine zunehmende Glomerulosklerose, interstitiale Fibrose, arteriosklerotische Veränderungen sowie eine tubuläre Atrophie.⁷³ Klinisch drücken sich diese Altersprozesse in Form einer zunehmenden Inzidenz CKD aus. Ebenso ist eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber zusätzlichen renalen Risikofaktoren sowie ein abnehmender Kompensationsmechanismus der Niere zu erkennen.⁷⁴ Eine Zusammenfassung der physiologischen Alterungsprozesse der Niere finden sich in Abbildung 5.

III. Nierenfunktion bei älteren Patienten

Wie in Abbildung 5 dargestellt, drückt sich der renale Alterungsprozess auch in einer Veränderung ihrer funktionalen Aspekte aus. Dies spiegelt sich u. a. in der altersadaptierten Modulation von verschiedenen klinischen Laborparametern wider.⁷² Der im Alter zunehmende Rückgang der renalen Funktionsleistung wurde während einer 14-jährigen Langzeitstudie durch Denic et al. untersucht. Hierbei konnte ein durchschnittlicher Abfall der Kreatinin-Clearance im Urin von 0,75 ml/min pro Jahr gezeigt werden. Gleichzeitig konnte eine Abnahme der GFR von 7,5 ml/min pro 10 Jahre festgestellt werden.⁷⁷ Erklärt werden kann die sinkende Filtrationsrate mit den altersphysiologischen Veränderungen und hierbei v. a. durch Determinanten des kortikalen Nierenvolumens wie Glomerulosklerose oder eine abnehmende Nephronanzahl.⁷⁸ Zusätzlich schwindet mit steigendem Alter die Fähigkeit einer adäquaten Harnkonzentrierung. In Urinuntersuchungen spiegelt sich dies in einer Abnahme der maximalen Urinosmolalität wider, welche bei 60- bis 79-Jährigen im Vergleich zu Jüngeren um ca. 20 % reduziert ist.⁷⁹



Klinisch	Mikroskopisch	Makroskopisch	Funktional
↑ Inzidenz CNV ↑ AKI-Anfälligkeit	Glomerulosklerose Interstitiale Fibrose Arteriosklerose Tubuläre Atrophie	Gewicht ↓ Länge ↓ Parenchym ↓	↓ GFR, ↑ Kreatinin ↓ Na ⁺ -Resorption ↓ Diurese ↓ Perfusion

Abbildung 5: renalen Veränderungen mit zunehmendem Alter, modifiziert nach [72]

IV. Effekt von Alter auf das Risikoprofil für die Entwicklung eines Nierenschadens

Wei et al. betrachteten in einer umfassenden klinischen Studie u. a. die Risikofaktoren für AKI in unterschiedlichen Altersgruppen. Im Rahmen der Untersuchungen zeigten sich nicht nur die funktionellen und strukturellen Alterungsprozesse der Niere als ursächliche Faktoren für die Entwicklung einer AKI, sondern auch die mit dem Alter zunehmende Anzahl an Komorbiditäten. Der altersbedingte Anstieg an Vorerkrankungen hierbei v. a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypertonie und DM stellt somit eine Prädisposition für die Entwicklung einer AKI im höheren Lebensalter dar.⁷⁵ Lameire et al. schlüsselten in ihrer Arbeit über AKI bei alten Patienten die häufigsten altersassoziierten Ursachen hinsichtlich ihrer Ätiologie auf. Im Hinblick auf ein akutes prärenales Versagen spielte im erhöhten Lebensalter eine verminderte renale Perfusion aufgrund eines reduzierten kardialen Schlagvolumens bzw. einer multifaktoriellen Hypovolämie eine entscheidende Rolle. Das Cholesterinembolie-Syndrom, das nephrotoxische Potenzial von NSAIDs, akute Glomerulonephritis, Rhabdomyolyse sowie die ATN manifestierten sich als entscheidende intrarenale Ursachen einer AKI beim alten Menschen. Als postrenal Risikofaktor konnte insbesondere das Vorliegen einer Harnwegsobstruktion z. B. in Form einer benignen Prostatahyperplasie oder bestehender Strikturen der ableitenden Harnwege ausgemacht werden.⁷⁶

2. Zielsetzung und Fragestellung der Studie

Tafelmeier et al. beschäftigte sich in einer retrospektiven Pilotstudie mit den postoperativen Komplikationen bei Patienten mit SBAS nach einer elektiven ACB-Operation. Die Ergebnisse zeigten eine Steigerung des Risikos für peri- und postoperative Komplikationen für Patienten mit gleichzeitig bestehenden SBAS. Erstmals wurde hierbei auch bei Vorliegen einer SBAS zwischen OSA bzw. CSA unterschieden. Insbesondere OSA konnte dabei als Risikofaktor für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt, die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz, das Auftreten von MACE (major adverse cardiac events) sowie postoperatives Delir ausfindig gemacht werden. Ebenso die postoperative Komplikation einer verminderten renalen Funktionsleistung konnte in Korrelation mit OSA gestellt werden. Die Analyse der Nierenparameter ergab einen bereits signifikant erhöhten präoperativen wie auch maximalen postoperativen Kreatinin-Wert in der OSA-Patientengruppe verglichen zu dem Kollektiv ohne SBAS. Auch die GFR war sowohl präoperativ wie auch postoperativ in dem OSA-Kollektiv erniedrigt. Das Auftreten einer postoperativen AKI nach herzchirurgischem Eingriff unterschied sich in den drei Gruppen – keine SBAS, OSA oder CSA – jedoch nicht signifikant.⁴⁷

Die von Kua et al. ausgearbeitete prospektiven klinischen Studie „Sleep apnoea is a risk factor for acute kidney injury after coronary artery bypass grafting“ beschäftigt sich erstmals alleinig mit der postoperativen Entwicklung einer AKI als primärer Endpunkt nach einer ACB-OP. Zwar konnten in jener Arbeit keine Unterschiede hinsichtlich dem präoperativen Kreatininwert bei Patienten mit oder ohne SBAS festgestellt werden, allerdings zeichnete sich im Vergleich zur retrospektiven Pilotstudie SBAS mit AHI $\geq 15/h$ als signifikanter Risikofaktor ($p < 0,001$) für die Entwicklung einer postoperativen AKI aus.⁷

Beide Studien weisen allerdings eine Reihe von Limitationen auf. Zum einen stellt das retrospektive Studiendesign der Pilotstudie von Tafelmeier et al. eine Einschränkung hinsichtlich der Datenerhebung dar. Andererseits handelt es sich bei beiden Studien um relativ kleine Studienkollektive, was sich wieder rum in einer reduzierten Repräsentativität widerspiegelt. Neben begrenzten postoperativen Verlaufskontrollen hinsichtlich renaler Funktionsparameter ist eine konkrete Definition einer AKI in beiden Forschungsarbeiten nicht aufgeführt. Zudem wurden der Effekt der

einzelnen Schweregrade einer SBAS gemessen am AHI auf die Entwicklung einer postoperativen AKI außer Acht gelassen. Hinzukommend findet eine Differenzierung zwischen OSA und CSA aufgrund der fehlenden Messung der thorakalen Atembewegung in der Forschungsarbeit von Kua et al. ebenfalls nicht statt. Abschließend wurde bisher auch das Alter als möglicher Einflussfaktor auf die Beziehung zwischen SBAS und Entwicklung einer postoperativen AKI in noch keiner Studie untersucht.^{7, 47}

Um nachfolgende Fragestellungen zu erörtern, soll die Nierenfunktion zum Hauptgegenstand dieser prospektiven Studie gemacht werden unter gleichzeitiger Verbesserung der Limitationen bereits bestehender Arbeiten.

Ziel der Arbeit ist es, folgende Fragestellung zu beantworten:

- ✓ Wie hoch ist die Inzidenz der AKI als Komplikation nach elektiver ACB-Operation bei Patienten mit oder ohne SBAS? Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der SBAS und der Inzidenz einer postoperativen AKI?
- ✓ Nimmt Alter eine beeinflussende Rolle auf Beziehung zwischen bestehender SBAS und Auftreten einer AKI nach herzchirurgischen Eingriffen ein?
- ✓ Welche Rolle spielt das Vorliegen einer OSA bzw. CSA hinsichtlich der Entwicklung einer postoperativen AKI? Liegt eine Assoziation zwischen im Rahmen von SBAS auftretender intermittierender Hypoxie und AKI vor?
- ✓ Gibt es weiteren Prädiktoren neben SBAS, welche mit einem vermehrten Auftreten einer postoperativen AKI vergesellschaftet sind?

3. Methodik

3.1. Studiendesign

3.1.1. Patientenrekrutierung

Für diese prospektive Studie erfolgte am Universitätsklinikum Regensburg eine Probandenrekrutierung während des Zeitraums vom 03/2016 bis 10/2018. Dabei konnten alle Patienten mit einer KHK, die sich während dieser Zeitspanne einer elektiven ACB-Operation unterziehen, an der Studie teilnehmen. Die Datenerhebung erfolgte dabei über eine mehrstufige Visitierung und Kontaktierung der Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes sowie nach erfolgter Entlassung. Der zeitliche Ablauf der einzelnen Studien-Visits ist in Appendix 1 aufgeführt. Für diese Forschungsarbeit sind die durchgeführten klinischen Visiten 1 bis 3 essentiell.

✓ **Visit 1 (präoperativ, vor ACB-Operation):**

Vor der OP findet ein 12-Kanal-EKG sowie ein Herzultraschall und eine Koronarangiographie statt. Unmittelbar am präoperativen Tag wird die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme eingeholt sowie eine klinische Phänotypisierung einschließlich digitaler Blutdruck- und Herzfrequenzmessung sowie Erfassung von Körpergewicht und Körpergröße durchgeführt. Die PG zur Bestimmung des Vorliegens einer SBAS erfolgt in der präoperativen Nacht.

✓ **Visit 2 (intraoperativ, ACB-Procedere):**

Es findet eine intraoperative Datenerhebung inklusive Revaskularisierungstechnik (on-pump, off-pump, kardiopulmonale Bypässe am schlagenden Herzen (HB-CPB, heparin-bonded cardiopulmonary bypass), Umstellung auf HB-CPB oder Wechsel auf on-pump) statt. Details über die verwendeten Bypässe, die Anzahl distaler Anastomosen, Kardioplegietyp und -temperatur sowie die Operationszeit bis zur Öffnung der Aortenklemme sowie der kardiopulmonalen Bypass- und Operationsdauer werden erfasst.

✓ **Visit 3 (postoperativer Verlauf innerhalb der ersten 7 Tagen nach ACB-OP):**

Zu diesem Zeitpunkt der Studie werden die Ergebnisse (peri- und postoperative respiratorische und hämodynamische Komplikationen, akute Herzinsuffizienz, enzymatisch kardiale Verletzung, AKI, Delir, Vorhofflimmern, wichtige pulmonale Komplikationen, MACE und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie Koronararterien-Revaskularisierungsverfahren) bewertet und unterliegen einem strengen Monitoring.

3.1.2. Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten zwischen ihrem 18. und 85. Lebensjahr, welche sich einer elektiven Bypass-Operation in der Abteilung der Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums Regensburg unterzogen. Dabei erfolgte eine Aufklärung der Patienten sowohl aus studentischer wie auch aus ärztlicher Seite über die Studienziele und zusätzlichen Untersuchungsschritte. Die Einverständniserklärung (Appendix 1) – verfasst in Anlehnung an die geltenden Datenschutzregelungen sowie die Erklärung von Helsinki – musste dabei von jedem an der Studie teilnehmenden Patienten vor Beginn der Studienprozedur eingeholt werden. Zusätzlich erhielten die Probanden einen Informationsbogen (Appendix 2), welcher nochmals den Hintergrund, den Zweck und die Risiken der Studie aufführt.

3.1.3. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von unserer Studie waren Patienten unter 18 Jahren sowie Patienten, die präoperativ mit inotropen Medikamenten oder einer intraaortalen Ballonpumpe behandelt wurden. Weitere Ausschlusskriterien waren eine schwergradige obstruktive Lungenerkrankung, ebenso wie Probanden mit polygraphisch diagnostizierter SBAS, welche bereits therapeutisch kontrolliert wird.

3.2. Polygraphie

Das Schlafapnoe-Screening mittels PG (Alice NightOne home sleep testing, Philips Respironics, Andover, Massachusetts, USA) erfolgt in der Nacht vor der ACB-Operation. Das Alice NightOne™ PG-Gerät ist mit drei Sensoren (Atemanstrengung, Atemfluss, Oximetrie) ausgestattet und ermittelte somit Daten hinsichtlich Thoraxbewegung, nasaler Atemfluss, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Körperposition. Ausgebildetes Studienpersonal war für die Anlage der PG in der präoperativen Nacht sowie mit der Einweisung der Patienten in die Handhabung des Gerätes vertraut.

3.2.1. Bestimmung der Schlafapnoe

Vergleicht man hierbei die PG mit der als Goldstandard für die Bestimmung von SBAS angesehenen PSG so weisen verschiedenen Studien bei Verwendung eines AHI Cut-Off-Wertes von 15/h eine SEN von 73-94 % und eine Spezifität (SPEZ) von 85-95 % nach.^{50,51} Apnoen und Hypopnoen wurden gemäß AASM ausgewertet. Wir setzten bei der Bewertung die Hypopnoe Definition A ein. Somit wurden Apnoen definiert als eine Abnahme des Atemflusses von ≥ 80 % über einen Zeitraum von ≥ 10 s während Hypopnoen als eine Reduktion des Flusses von 50-80 % gegenüber der Baseline für eine Dauer von ≥ 10 s mit anschließender Verminderung der Sauerstoffsättigung von ≥ 4 % festgelegt wurden. SBAS wurde definiert mit einem AHI-Cut-Off-Wert von ≥ 15 /h, während bei einem AHI < 15 /h nicht von dem Vorliegen einer SBAS ausgegangen wurde. Bei vereinzelt Untersuchungen erfolgte zudem eine detailliertere Stadieneinteilung der Schlafapnoe anhand des AHI. Hierbei beschreibt ein AHI ≥ 5 /h und < 15 /h eine milde, ein AHI ≥ 15 /h und < 30 /h eine mittelgradige und AHI ≥ 30 /h eine schwergradige Schlafapnoe. Periodische Atmung, d.h. CSR wurde sowohl mittels automatischer als auch manueller Detektion erfasst.⁵² Aufgrund der gleichzeitigen Messung der thorakalen Atembewegung durch einen Brustgurt ist eine Differenzierung zwischen OSA und CSA möglich. Letztere wurde definiert als > 50 % Anteil zentraler Apnoen an allen gemessenen Apnoen bei gleichzeitig vorliegendem AHI ≥ 15 /h.⁴

3.3. Blutproben

Innerhalb der ersten zwei Stunden am Morgen vor der ACB-Operation wurden allen an der Studie teilnehmenden Patienten Blutproben abgenommen. Diese wurden hausintern zur Bestimmung der Parameter NT-proBNP, Serum-Kreatinin, hsCRP, CK-MB, HbA1c und eines Blutbildes verwendet.

3.3.1. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate

Die GFR ist traditionell betrachtet der beste Index zur Bewertung der Nierenfunktion und renalen Erkrankungen. Allerdings ist die Messung im klinischen Alltag problematisch, weshalb wir – wie klinisch üblich – eine Abschätzung der GFR mittels Nutzung der Serum-Kreatinin-Konzentration einsetzten. Die eGFR wurde dabei mittels der 4vMDRD Gleichung ermittelt.

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)}$$

$$= 175 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ falls weiblich}) \times (1.212 \text{ falls Afroamerikaner})$$

Aufgrund einer Standardisierung der Gleichung auf eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,73 m² sind keine Angaben von Gewicht oder Größe erforderlich. Die Validierung der Berechnung der eGFR mittels jener Formel erfolgte größtenteils in der kaukasischen und afroamerikanischen Bevölkerung in einer Alterskategorie zwischen 18 und 70 Jahren mit gleichzeitig vorliegender eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73m²). Obwohl der Verifizierungsprozess keine Patienten älter als 70 Jahre berücksichtigt, eignet sich jene Gleichung auch für über 70-Jährige.⁵³

3.3.2. Bestimmung des postoperativen Nierenschadens

Für die Festlegung einer vorliegenden AKI werden in den verschiedenen Studien unterschiedliche Definitionen herangezogen. Neben den AKIN- und den RIFLE-Kriterien existiert ein 2012 von der KDIGO-Organisation aktualisiertes Klassifikationsmodell, das die Schweregradeinteilung der AKI an dem postoperativen Serum-Kreatinin-Wert festmacht. In unserer Studie haben wir uns aufgrund der vereinfachten Bestimmbarkeit der renalen Funktionsleistung bzw. -störung auf die neu eingeführten KDIGO-Kriterien gestützt. Diese Bedingungen, welche für die einzelnen AKI-Schweregrade nach KDIGO erforderlich sind, sind in Tabelle 7 zusammengefasst. In unserer Studie erfolgte die Erhebung des Serum-Kreatinin-Werts dabei aus Blutproben der Probanden, welche dabei einen Tag präoperativ sowie innerhalb der ersten 7 Tage nach erfolgter ACB-Operation gewonnen wurden. Die Auswertung der Proben fand dabei über das Labor des Universitätsklinikums statt.

3.4. Intraoperative Daten

Die intraoperativen Daten wurden zum Zeitpunkt des Visit 2 gewonnen. Es fand eine intraoperative Datenerhebung einschließlich Revaskularisierungstechnik statt. Details über die verwendeten Bypässe, die Anzahl distaler Anastomosen, Kardioplegietyp und -temperatur sowie die Operationszeit wurden erfasst. Zudem erfolgte eine Dokumentation der kardiopulmonalen Bypass- und Revaskularisationsdauer.

3.5. Statistische Analyse

Die Analyse der Daten erfolgt unter Verwendung des SPSS Statistik-Software-Programms (SPSS 20.0, IBM SPSS Statistics, Armonk, NY)

Datenanalyse

Demographische und andere Baseline Daten (einschließlich Krankengeschichte) wurden für jede Gruppe zusammengefasst, wobei kategoriale Variablen (z.B. Geschlecht) als absolute und relative Häufigkeiten für jede Gruppe angegeben wurden, während kontinuierliche Variablen (z.B. Alter) mittels des t-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests berechnet wurden. Die Ergebnisse hieraus wurden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Zur Analyse dichotomer Variablen wurde eine binär logistische Regressionsanalyse herangezogen, wobei das Signifikanzniveau im 95 % Konfidenzintervall getestet wurde. Die Auswertung der diskreten Variablen erfolgt mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Es sei denn, es wurde spezifisch angegeben, waren alle statistischen Tests zweiseitig und unterlagen einem Signifikanzniveau von 0,05. Alle Analysen wurden mit Hilfe von SAS Version 9.4 oder höher sowie mit R 3.2.1 oder höher durchgeführt.

Primärer Endpunkt – Entwicklung einer postoperativen AKI:

Ein univariablen binär logisches Regressionsmodell mit der primären Zielvariable Entwicklung einer postoperativen AKI nach ACB-OP (ja/nein) als abhängige Variable und SBAS, OSA bzw. CSA jeweils mit $AHI \geq 15/h$ (ja/nein), DM (ja/nein), arterielle Hypertonie (ja/nein), Herzinsuffizienz (ja/nein), Kreatinin $>1,2 \text{ mg/dl}$ (ja/nein) und $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73}^2$ (ja/nein) als unabhängige Variablen wurde angewandt, um das Vorliegen unabhängiger Risikofaktoren hinsichtlich der Entwicklung einer postoperativen AKI zu untersuchen. Hierbei wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 sowie ein zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall eingesetzt.

4. Ergebnisse

Während des Rekrutierungszeitraums von März 2016 bis Oktober 2018 konnten am Universitätsklinikum Regensburg insgesamt 358 Patienten, die sich einer elektiven ACB-Operation unterzogen, für die CONSIDER AF Studie gewonnen werden. Hiervon mussten allerdings 72 Probanden retrospektiv aus der Studie ausgeschlossen werden. Hierbei handelte es sich um 3 Probanden, welche die Einschlusskriterien nachträglich nicht erfüllten, 20 Patienten, welche im stationären Verlauf ihre Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme zurückzogen, 42 Patienten, bei denen eine fehlerhafte bzw. nicht durchgeführte PG vorlag sowie 7 Studienteilnehmer, welche keine Bypass-OP erhalten haben. In der Endanalyse wurden somit 286 Studienpatienten untersucht. Die Auswertung der PG erfolgte nach den AASM-Kriterien, wobei für das Vorliegen eine SBAS ein Cut-Off-Wert von $AHI \geq 15/h$ festgelegt wurde. Somit wurde bei dem endgültigen Untersuchungskollektiv bei 148 Patienten kein SBAS ermittelt, während diese Diagnose bei den restlichen 138 Probanden gestellt werden konnte.

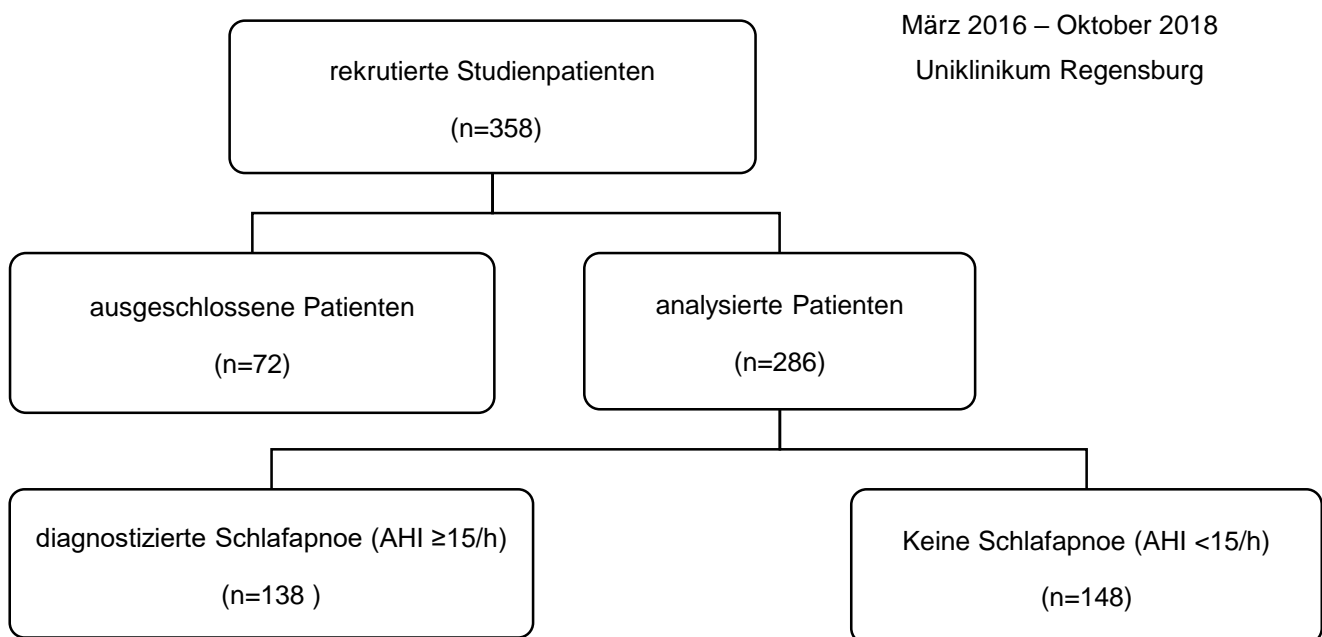


Abbildung 7: Studienbaum der ConsiderAF-Studie

4.1. Patientencharakteristika in Abhängigkeit des Apnoe-Hypopnoe-Indexes

4.1.1. Untersuchung des Gesamtkollektivs

Initial erfolgte eine Beurteilung der demographischen Daten im Hinblick auf das Gesamtkollektiv. Hierbei zeigte sich bei der statistischen Untersuchung, wie auch in der Ätiopathogenese der OSA beschrieben, ein signifikant höherer BMI bei Patienten mit SBAS ($p=0,002$). Zudem konnte die derzeitige Datenlage hinsichtlich der Einflussnahme einer bestehenden SBAS v. a. auf eine gesteigerte Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten bestätigt werden. So litten Probanden mit einem AHI $\geq 15/h$ signifikant häufiger an Vorerkrankungen wie Herzinsuffizienz ($p=0,005$), Vorhofflimmern ($p=0,030$) sowie einem zurückliegenden Schlafanfall ($p=0,013$). Perioperativ fiel zudem eine niedrigere Sauerstoffsättigung ($p<0,001$) verglichen zu Patienten ohne SBAS auf (Tabelle 8).

Die Schlafdaten werden in Tabelle 9 dargestellt. Im Rahmen der Analyse der präoperativ stattgefundenen PG wiesen Patienten mit AHI $\geq 15/h$ signifikant stärker ausgeprägte Messwerte der für Schlafapnoe charakteristischen Parameter (AHI, OAI, ZAI: $p<0,001$) auf, darunter auch eine signifikant niedrigere minimale ($p<0,001$) sowie durchschnittliche ($p<0,001$) Sauerstoffsättigung (SpO_2) und eine signifikant höhere Anzahl an Sauerstoffentsättigungen $<90\%$ ($p<0,001$) während der gesamten Aufnahmedauer der PG (TRT).

Tabelle 8: Analyse der demographischen und klinischen Patientencharakteristika bei Probanden ohne und mit Schlafapnoe

	AHI <15/h	AHI ≥15/h	p-Wert
Allgemeine Daten			
n (%)	148 (51,7)	138 (48,3)	
Alter (Jahre), MW ± SD	66 ± 9	68 ± 8	0,110
Geschlecht, männlich, n (%)	121 (81,8)	122 (88,4)	0,116
Nikotinabusus, n (%)	95 (64,2)	94 (68,1)	0,483
BMI (kg/m ²), MW ± SD	24,0 ± 3,6	25,3 ± 3,8	0,002
Komorbiditäten			
Diabetes mellitus, n (%)	44 (29,7)	48 (34,8)	0,361
Hypertonie, n (%)	122 (82,4)	124 (89,9)	0,071
Herzinsuffizienz, n (%)	15 (10,1)	31 (22,5)	0,005
Vorhofflimmern, n (%)	18 (12,2)	30 (21,7)	0,030
Myokardinfarkt, n (%)	34 (23,3)	43 (31,4)	0,126
Schlaganfall, n (%)	7 (4,7)	18 (13,0)	0,013
Perioperative Daten			
SaO ₂ präoperativ (%) , MW ± SD	96,4 ± 2,1	95,2 ± 2,8	0,000
Anzahl der Grafts, MW ± SD	2 ± 1	2 ± 1	0,627
Ischämie Dauer (min), MW ± SD	58,8 ± 22,1	60,7 ± 23,8	0,492
Bypass Dauer (min), MW ± SD	94,2 ± 35,0	97,3 ± 33,3	0,453
Reperfusion Dauer (min), MW ± SD	29,2 ± 14,7	30,3 ± 14,9	0,583

AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI ≥15/h: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, BMI: Body-Mass-Index, SaO₂: Sauerstoffsättigung

Tabelle 9: Schlafdaten bei Patienten ohne und mit Schlafapnoe

	AHI <15/h	AHI ≥15/h	p-Wert
AHI/h, MW ± SD	8 ± 4	31 ± 14	<0,001
OAI, MW ± SD	2 ± 2	9 ± 10	<0,001
ZAI, MW ± SD	2 ± 2	12 ± 13	<0,001
MW SpO ₂ (%), MW ± SD	92,2 ± 2,0	91,2 ± 2,5	<0,001
Min. SpO ₂ (%), MW ± SD	82,7 ± 5,9	78,4 ± 7,1	<0,001
Anzahl SaO ₂ < 90 %/TRT, MW ± SD	13 ± 25	28 ± 44	<0,001

AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI ≥15/h: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, OAI: Obstruktiver Apnoe-Index, ZAI: Zentraler Apnoe-Index, SpO₂: Sauerstoffsättigung, MW: Mittelwert, Min.: Minimalwert, TRT: Total Recording Time

4.1.2. Altersabhängig Untersuchung

Wie in den vorangehenden Kapiteln erläutert, besteht laut aktueller Studienlage ein signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Ausprägungsgrad von Komorbiditäten bei jüngeren Patienten mit SBAS verglichen zu älteren Erkrankten. Aus diesem Grund erfolgte im Rahmen der Analyse der demographischen wie auch klinischen Charakteristika der Studienteilnehmer eine altersorientierte Aufteilung in die Subgruppen jünger oder 70 Jahre alt sowie älter Probanden (Tabelle 10). Insgesamt waren 102 Patienten <70 Jahre, während 184 Probanden jünger waren. In der altersorientierten Aufteilung der Studienteilnehmer in eine Subgruppe ≤ 70 Jahre und >70 Jahre zeigte sich in beiden Altersgruppen ein signifikant höherer BMI bei Probanden mit $AHI \geq 15/h$ (≤ 70 : $p=0,030$; >70 : $p=0,017$). Zusätzlich konnte – wie bereits in altersausgerichteten Vorstudien über die Einflussnahme von SBAS auf Vorerkrankungen beschrieben – bestätigt werden, dass bei jüngeren Patienten eine höhere Assoziation zwischen einer bestehenden SBAS mit $AHI \geq 15/h$ und kardiovaskulären Krankheiten besteht. Probanden ≤ 70 Jahre und $AHI \leq 15/h$ waren somit signifikant häufiger an Komorbiditäten wie Hypertonie ($p=0,009$), Herzinsuffizienz ($p=0,008$) und Vorhofflimmern ($p=0,025$) erkrankt, als Gleichaltrige ohne SBAS. Konträr dazu war in der älteren Patientengruppe >70 Jahre jene statistische Korrelation zwischen Herz-Kreislauf-Vorerkrankungen und SBAS nicht gegeben. Hier fiel lediglich auf, dass Studienteilnehmer >70 Jahre und bestehender SBAS statistisch signifikant häufiger eine Apoplex ($p=0,045$) in der Vorgeschichte aufwiesen, als diejenigen ohne.

Tabelle 11 spiegelt die erhobenen Schlafdaten wieder. In beiden Alterskollektiven zeigte sich bei den Probanden mit $AHI \geq 15/h$ eine signifikant niedrigere SpO_2 (≤ 70 : $p=0,002$; >70 : $p=0,038$). Bei der Analyse der Schlafdaten hatten Patienten ≤ 70 Jahre mit $AHI \geq 15/h$ eine signifikant niedrigere durchschnittliche SpO_2 ($p=0,001$). Dieser Zusammenhang war bei älteren Patienten mit SBAS nicht gegeben.

Tabelle 10: Altersabhängige Darstellung der Baseline-Charakteristika bei Patienten ≤ 70 und >70 Jahre mit Schlafapnoe

	Patienten ≤ 70 Jahre		Patienten >70 Jahre	
	AHI $\geq 15/h$	p-Wert	AHI $\geq 15/h$	p-Wert
Allgemeine Daten				
n (%)	86 (46,7)		52 (51,0)	
Geschlecht, männlich, n (%)	80 (93,0)	0,014	42 (80,8)	0,669
Nikotinabusus, n (%)	62 (72,1)	0,582	32 (61,5)	0,570
BMI (kg/m ²), MW \pm SD	25,7 \pm 3,6	0,030	24,7 \pm 4,2	0,017
Komorbiditäten				
Diabetes mellitus, n (%)	31 (36,0)	0,088	17 (32,7)	0,443
Hypertonie, n (%)	80 (93,0)	0,009	44 (84,6)	0,619
Herzinsuffizienz, n (%)	19 (22,1)	0,008	12 (23,1)	0,239
Vorhofflimmern, n (%)	18 (20,9)	0,025	12 (23,1)	0,526
Myokardinfarkt, n (%)	27 (31,4)	0,425	16 (31,4)	0,119
Schlaganfall, n (%)	8 (9,3)	0,152	10 (19,2)	0,045
Perioperative Daten				
SaO ₂ präoperativ (%), MW \pm SD	95,2 \pm 2,8	0,002	95,2 \pm 2,8	0,038
Anzahl der Grafts, MW \pm SD	2 \pm 1	0,880	2 \pm 1	0,299
Ischämie Dauer (min), MW \pm SD	62,1 \pm 22,8	0,247	58,5 \pm 25,3	0,750
Bypass Dauer (min), MW \pm SD	99,5 \pm 34,0	0,216	93,8 \pm 32,1	0,712
Reperfusion Dauer (min), MW \pm SD	31,4 \pm 15,7	0,434	28,4 \pm 13,4	0,952

AHI $<15/h$: keine Schlafapnoe, AHI $\geq 15/h$: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, BMI: Body-Mass-Index, SaO₂:

Sauerstoffsättigung

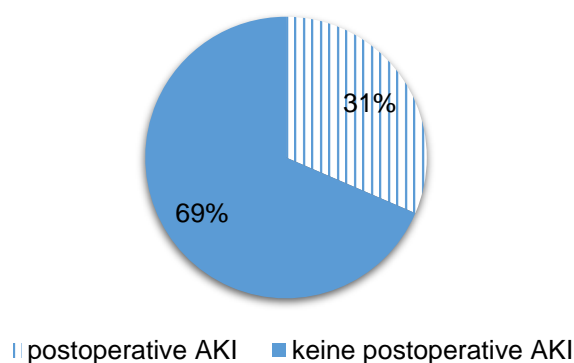
Tabelle 11: Schlafdaten bei Patienten ≤ 70 und >70 Jahre mit Schlafapnoe

	Patienten ≤ 70 Jahre		Patienten >70 Jahre	
	AHI $\geq 15/h$	p-Wert	AHI $\geq 15/h$	p-Wert
AHI/h, MW \pm SD	31,8 \pm 14,1	<0,001	30,3 \pm 13,0	<0,001
OAI, MW \pm SD	9,4 \pm 10,9	<0,001	8,7 \pm 7,9	<0,001
ZAI, MW \pm SD	12,2 \pm 13,9	<0,001	11,7 \pm 12,3	<0,001
MW SpO ₂ (%), MW \pm SD	91,2 \pm 2,7	<0,001	91,1 \pm 2,3	0,021
Min. SpO ₂ (%), MW \pm SD	78,7 \pm 7,0	0,001	77,8 \pm 7,2	0,087
Anzahl SaO ₂ < 90 %/TRT, MW \pm SD	22,9 \pm 23,5	0,004	36,2 \pm 64,4	0,022

AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI $\geq 15/h$: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, OAI: Obstruktiver Apnoe-Index, ZAI: Zentraler Apnoe-Index, SpO₂: Sauerstoffsättigung, MW: Mittelwert, Min.: Minimalwert, TRT: Total Recording Time

4.2. Beeinträchtigung der Nierenfunktion in Abhängigkeit von Schlafapnoe

Insgesamt erlitten 90 Patienten nach ACB-Operation definitionsgemäß eine AKI, dies entspricht ca. jedem 3. Studienteilnehmer. Der Großteil (53 Patienten) wies postoperativ lediglich ein Stadium 1 auf, während 17 ein Stadium 2 und 20 Probanden Stadium 3 entwickelten.



AKI: akute Nierenschädigung

Abbildung 8: Inzidenz einer postoperativen akuten Nierenschädigung

Die hohe Inzidenz für das Erleiden einer AKI nach einer elektiven ACB-OP spiegelt sich auch in der Ergebnislage anderer aktueller Studien wieder. Laut Coppolino et al. liegt das Risiko für die Entwicklung einer renalen Schädigung bei Patienten, welche sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen, in Abhängigkeit der AKI-Definitionskriterien bei 7,7-28,1 %. Aufgrund der sich daraus ergebenden Auswirkungen wie längere Hospitalisierungszeit, Dialysepflichtigkeit und eine erhöhte Mortalität, stellt eine postoperative AKI eine entscheidende Komplikation nach Bypass-Operationen dar.⁵⁹

Tabelle 11: Inzidenz für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung nach Bypass-OP, Angabe der Daten in Anzahl (Prozent)

	Keine AKI	Postoperative AKI			AKI allgemein
		Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	
n (%)	196 (68,5)	53 (18,5)	17 (5,9)	20 (7,0)	90 (31,5)

AKI: akute Nierenschädigung

4.2.1. Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und postoperativer Nierenschädigung

I. Betrachtung im Gesamtkollektiv

Im Rahmen der Datenanalyse wurde die Inzidenz für das Auftreten einer postoperativen Nierenschädigung bei Patienten ohne SBAS verglichen mit der von Probanden mit SBAS (Tabelle 12).

Tabelle 12: univariable binär logistische Regressionsanalyse hinsichtlich der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung bei Patienten ohne und mit Schlafapnoe

	AHI <15/h	AHI ≥15/h	Exp (B) (95 % CI)	p-Wert
AKI, n (%)	40 (27,0)	50 (36,2)	1,534 (0,929; 2,535)	0,094

AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI ≥15/h: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, AKI: akute Nierenschädigung

Dabei zeigte sich entgegen der bisherigen Studienlage keine statistische Signifikanz für eine erhöhte Inzidenz einer AKI ($p=0,094$) zwischen Patienten mit AHI ≥15/h und denjenigen ohne SBAS (Tabelle 12). Nichts desto trotz zeigte sich nach Durchführung einer univariablen binär logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich der Inzidenz einer AKI nach Bypass-Operation bei bestehender präoperativer SBAS eine durchaus relevante Risikoerhöhung um mehr als das 1,5 Fache (Exp (B): 1,534; 95 % CI: 0,929–2,535) verglichen zu Studienteilnehmern ohne SBAS.

II. Altersabhängige Betrachtung

Um die initiale Altersunterteilung des Patientenkollektivs nochmals aufzugreifen, erfolgte auch im Rahmen der Beurteilung einer postoperativen AKI eine differenzierte Analyse der über und unter 70-jährige Patienten, welche in Tabelle 13 dargestellt wird. Während im Gesamtkollektiv zwar eine Tendenz allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen AKI-Häufigkeit und SBAS festgestellt werden konnte, so zeigte sich bei altersorientierter Aufteilung in der jüngeren Untergruppe ein statistisch relevanter Unterschied für den Erwerb einer AKI in Abhängigkeit einer SBAS. Probanden, welche ≤70 Jahre alt waren, erlitten signifikant öfter ($p=0,029$) eine AKI, sofern sie einen AHI ≥15/h aufwiesen. Diese Assoziation konnte bei Probanden älter als 70 Jahre nicht nachgewiesen werden ($p=0,868$). Insgesamt konnte somit in dem jüngeren Subkollektiv ein mehr als doppelt so hohes Risikos für Inzidenz einer AKI

(Exp (B): 2,115; 95 % CI: 1,081–4,139) bei präoperativem Nachweis eines AHI $\geq 15/h$ festgestellt werden, wohingegen bei den älteren Patienten kein Risikoanstieg ausgemacht werden konnte (Exp (B): 0,935; 95 % CI: 0,425–2,059).

Tabelle 13: univariable binär logistische Regressionsanalyse hinsichtlich der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung bei Patienten ≤ 70 Jahre und > 70 Jahre

		AHI $< 15/h$	AHI $\geq 15/h$	Exp (B) (95 % CI)	p-Wert
≤ 70 Jahre	AKI, n (%)	19 (19,4)	29 (33,7)	2,115 (1,081; 4,139)	0,029
> 70 Jahre	AKI, n (%)	21 (42,0)	21 (40,4)	0,935 (0,425; 2,059)	0,868

AHI $< 15/h$: keine Schlafapnoe, AHI $\geq 15/h$: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, AKI: akute Nierenschädigung

III. Betrachtung in Abhängigkeit des Schlafapnoeschweregrades

Im Hinblick auf dieses Finding erfolgte eine Betrachtung des Auftretens einer postoperativen AKI in Abhängigkeit des Schweregrades der SBAS gemessen am AHI. Hierbei erfolgte eine zusätzliche Einteilung einer bestehenden SBAS in leichtgradig ($5/h \leq \text{AHI} < 15/h$), mittelgradig ($15/h \leq \text{AHI} < 30/h$) und schwergradig ($\geq 30/h$). Ein AHI $< 5/h$ wurde als Fehlen einer SBAS definiert. Im Rahmen dieser Analyse wurde nicht nur eine altersabhängige Untersuchung der Subgruppen über und unter 70 Jahre durchgeführt, sondern ebenso nochmalig das Gesamtkollektiv der Studiengruppe betrachtet (Abbildung 9).

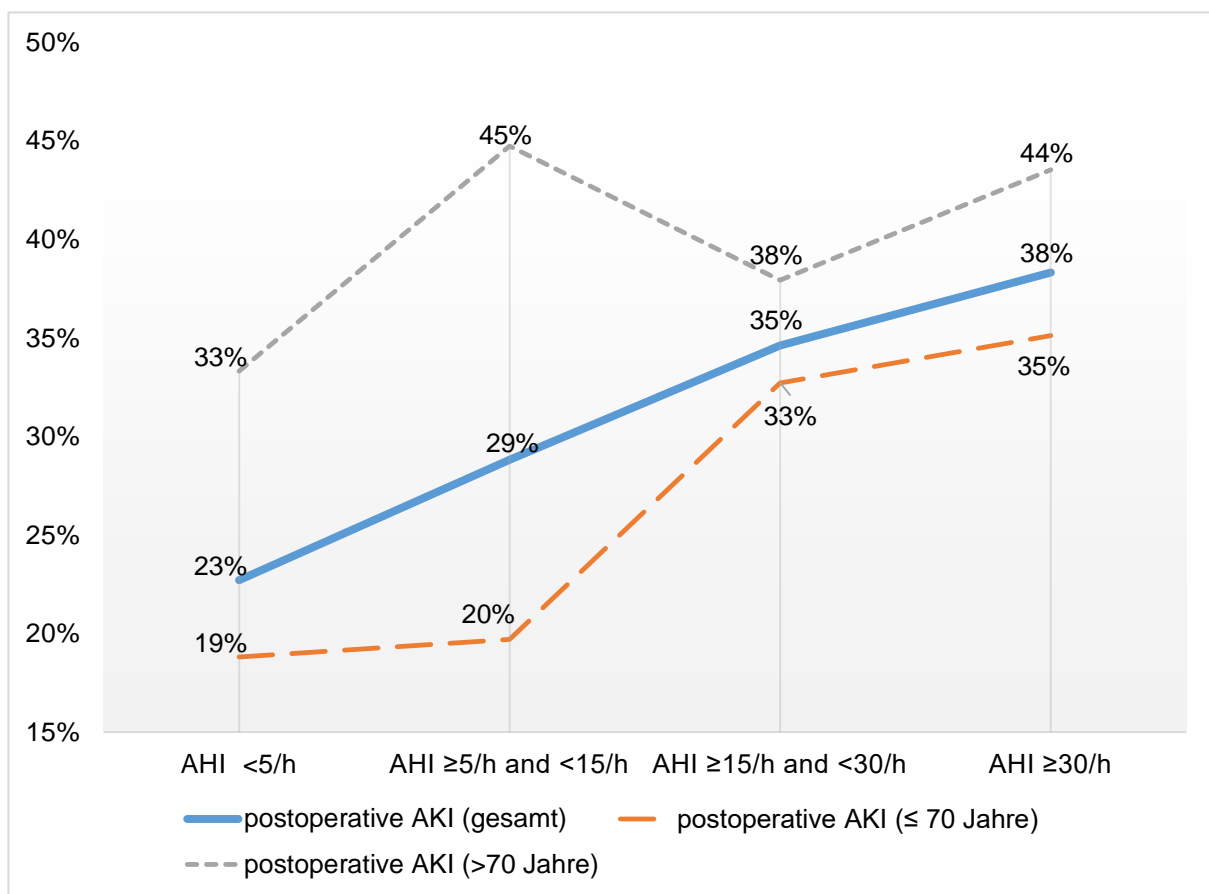
✓ Beurteilung des Gesamtkollektivs:

Bei der Untersuchung der Gesamtgruppe kann man insgesamt einen Anstieg der AKI-Inzidenz mit zunehmendem AHI (AHI $< 5/h$ vs. $5/h \leq \text{AHI} < 15/h$ vs. $15/h \leq \text{AHI} < 30/h$ vs. AHI $\geq 30/h$: 23% vs. 29% vs. 35% vs. 38%) feststellen. Es zeigt sich dabei über alle Stadien hinweg eine kontinuierliche Zunahme der neu aufgetretenen AKI mit steigendem AHI-Wert (Abbildung 9). Zusammenfassend bedeutet dies wiederum, dass zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen SBAS und einer postoperativen AKI besteht, das Risiko für diese Komplikation mit höherem Schweregrad allerdings wahrscheinlicher ist.

✓ Altersabhängige Beurteilung:

Die altersabhängige Aufteilung in eine Gruppe ≤ 70 und >70 Jahre spiegelt die in der zuvor durchgeführten univariablen binär logistischen Regressionsanalyse gefundene Ergebnisse wider. Während Patienten unter 70 Jahre, welche bei bestehendem SBAS ein signifikant erhöhtes Risiko hatten, nach ACB-Operation eine AKI zu entwickeln, eine kontinuierlich steigende AKI-Inzidenz mit zunehmendem AHI-Wert (AHI $<5/h$ vs. $5/h \leq$ AHI $<15/h$ vs. $15/h \leq$ AHI $<30/h$ vs. AHI $\geq 30/h$: 19 % vs. 20 % vs. 33 % vs. 35 %) aufweisen, ist dies in der älteren Vergleichsgruppe nicht der Fall. Die graphische Darstellung (Abbildung 9) der Ergebnisse zeigt diesen fehlenden Zusammenhang zwischen Schweregrad einer SBAS und postoperativer Entwicklung einer AKI (AHI $<5/h$ vs. $5/h \leq$ AHI $<15/h$ vs. $15/h \leq$ AHI $<30/h$ vs. AHI $\geq 30/h$: 33 % vs. 45 % vs. 38 % vs. 44 %) in der älteren Studiengruppe.

Abbildung 9: Inzidenz für die Entwicklung einer postoperativen akuten Nierenschädigung in Abhängigkeit des Schlafapnoeschweregrads



AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, AKI: akute Nierenschädigung

IV. Beurteilung in Abhängigkeit der Schlafapnoesubtypen

Als eine der wenigen Studien erfolgte zusätzlich eine Untersuchung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit der verschiedenen Schlafapnoesubtypen. Vor diesem Hintergrund wurden die Patienten gemäß der AASM-Kriterien in eine OSA- und CSA-Gruppe unterteilt, wobei auch hier das Vorliegen einer Schlafapnoe mit einem AHI-Cut-Off-Wert von $\geq 15/h$ definiert wurde. Insgesamt wiesen 19 Patienten eine OSA und 31 Probanden eine CSA auf. In Hinblick auf das Vorliegen der unterschiedlichen Schlafapnoeformen erfolgte eine Beurteilung hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs mit dem postoperativen Auftreten einer AKI.

✓ Beurteilung in Abhängigkeit einer vorliegenden obstruktiven Schlafapnoe:

Tabelle 14 spiegelt die Ergebnisse einer univariablen binär logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer möglichen Assoziation zwischen dem Vorliegen einer OSA und einer postoperativen AKI-Inzidenz wieder. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der OSA- und Nicht-OSA-Gruppe ($p = 0,922$). Das Relative Risiko liegt bei ca. 1 (Exp (B): 1,037; 95 % CI: 0,503–2,137), womit unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen einer OSA mit AHI $\geq 15/h$ keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AKI nach ACB-Operation gegeben ist.

Tabelle 14: univariable binär logistische Regressionsanalyse hinsichtlich der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung bei Patienten mit und ohne obstruktive Schlafapnoe

	AHI <15/h	AHI $\geq 15/h$	Exp (B) (95 % CI)	p-Wert
AKI, n (%)	24 (30,4)	19 (31,1)	1,037 (0,503; 2,137)	0,922

AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI $\geq 15/h$: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, AKI: akute Nierenschädigung

✓ Beurteilung in Abhängigkeit einer vorliegenden zentralen Schlafapnoe:

Im Rahmen der Untersuchung von Patienten mit CSA auf die postoperative Inzidenz einer AKI präsentierte sich ein statistischer Zusammenhang. Wie in Tabelle 15 dargestellt, erlitten Studienteilnehmer mit bestehender CSA bei AHI $\geq 15/h$ signifikant häufiger eine AKI nach Bypassoperation ($p = 0,048$). Konträr

zur OSA geht eine präoperativ bestehende CSA mit $AHI \geq 15/h$ somit mit einer um mehr als das Zweifache gesteigerten Risikoerhöhung einher (Exp (B): 2,267; 95 % CI: 1,006–5,109) und stellt so einen relevanten Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI nach herzchirurgischen Eingriffen dar.

Tab. 15: univariable binär logistische Regressionsanalyse hinsichtlich der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung bei Patienten mit und ohne zentraler Schlafapnoe

	AHI <15/h	AHI $\geq 15/h$	Exp (B) (95 % CI)	p-Wert
AKI, n (%)	11 (22,9)	31 (40,3)	2,267 (1,006; 5,109)	0,048

AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI $\geq 15/h$: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, AKI: akute Nierenschädigung

V. Beurteilung in Abhängigkeit einer zugrundeliegenden Hypoxie

Einige Studien schreiben der während SBAS auftretenden intermittierenden Hypoxie (IH) eine pathophysiologische Bedeutung für eine Vielzahl von dysfunktionalen Regulationsabläufen zu. Aus diesem Grund wurde in unserer Arbeit nicht nur auf den Einfluss der Apnoefrequenz, sondern auch der chronisch IH im Hinblick auf die Entwicklung einer AKI eingegangen. IH wurde im Rahmen der PG als prozentualer Anteil der Zeitspanne mit einer $SpO_2 < 90\%$ im Verhältnis zur gesamten Aufzeichnungsdauer (T90) bewertet.

Tabelle 16: Beurteilung der Hypoxie anhand des T90-Wertes unter Bestimmung des Medians und der 25. und 75. Perzentile

	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
T90, %	8,35	1,60	24,45

T90%: Zeitraum der Sauerstoffsättigung < 90 %

Bei der Beurteilung des Vorliegens einer IH wurde dabei der T90-Median von 8,35 % (Tabelle 16) als Cut-Off-Wert eingesetzt. Demnach wurde eine IH als ein T90-Wert von $\geq 8,35\%$ definiert. Im Rahmen einer univariablen binär logistischen Regressionsanalyse (Tabelle 17) wurde der Zusammenhang zwischen einer bestehenden chronisch IH und der Entwicklung einer postoperativen AKI bewertet. Es

lag in etwa die gleiche Anzahl an Patienten vor, welche unter IH eine AKI entwickelten, (n=44) als wenn dies nicht der Fall war (n=46). Es zeichnet sich somit ab, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Vorliegen und Fehlen einer IH auf die AKI-Inzidenz nach ACB-Operation besteht ($p=0,799$).

Tabelle 17: univariable binär logistische Regressionsanalyse hinsichtlich der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung in Abhängigkeit einer zugrundeliegenden Hypoxie gemessen am T90-Wert

	T90 <8,35 %	T90 ≥8,35 %	Exp (B) (95 % CI)	p-Wert
AKI, n (%)	46 (32,2)	44 (30,8)	1,067 (0,648; 1,758)	0,799

T90 <8,35%: keine Hypoxie, T90 ≥8,35%: Hypoxie, T90: Zeitraum der Sauerstoffsättigung <90 %, AKI: akute Nierenschädigung

4.2.2. Glomeruläre Filtrationsrate im stationären Verlauf

Vor und nach (bei Aufnahme auf Intensivtherapiestation (ITS), 4-10 h postoperativ, 14-24 h postoperativ) der durchgeführten ACB-Operation wurden die Studienteilnehmer unter anderem auch laborparameterisch überwacht. Das Augenmerk wurde hierbei auf die eGFR gelegt, welche regelhaft im klinischen Alltag herangezogen wird. Die geschlechterabhängigen Referenzbereiche werden in Tabelle 18 abgebildet:

Tabelle 18: geschlechterabhängige Referenzbereich für die eGFR

	Frauen	Männer
eGFR (nach Empfehlung der KDOQI)	> 90 ml/min/1,73m²	
	Leicht verminderte eGFR	60 - 89 ml/min/1,73m ²
	Moderat verminderte eGFR	30 – 59 ml/min/1,73m ²
	Stark verminderte eGFR	15 – 29 ml/min/1,73m ²
	Niereninsuffizienz	< 15 ml/min/1,73m²

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KDOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative

Berücksichtigt werden muss allerdings die jährliche Abnahme der GFR um 0,7-1,0 % ab dem 20. Lebensjahr, sodass eine mittlere eGFR von 75 ml/min/1,73m² bei Älteren über 75 Jahre normtypisch ist. Bei der Beurteilung jener renaler Werte bei Patienten mit und ohne SBAS kam man zu folgenden Ergebnissen:

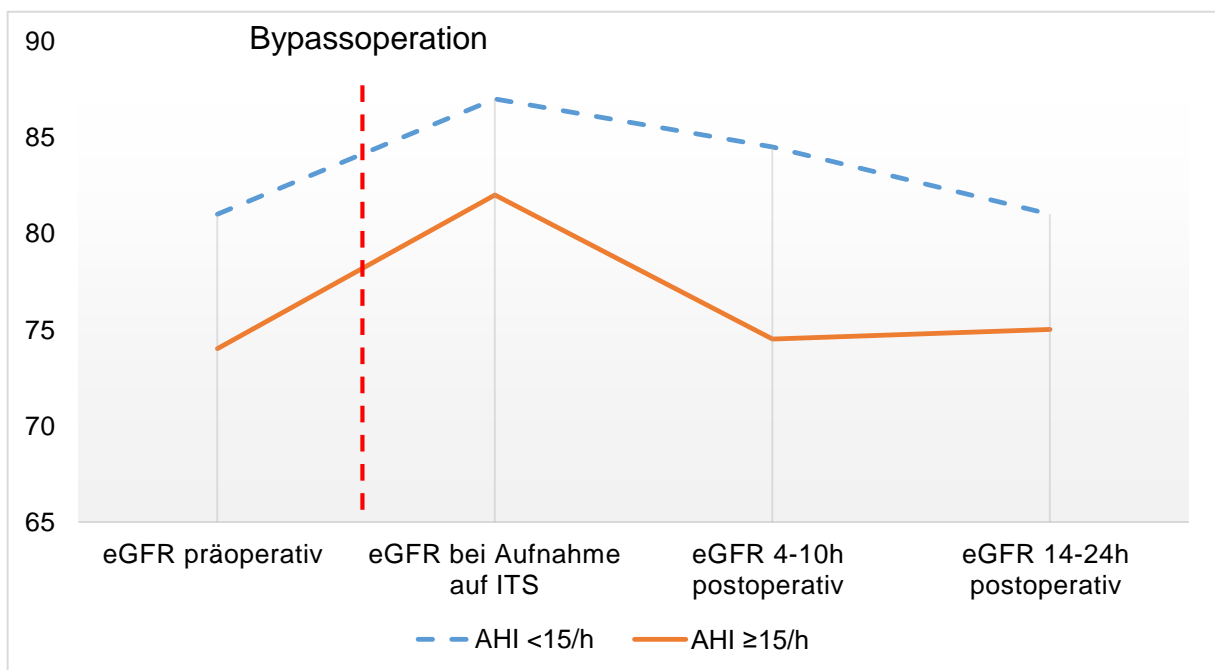
Tabelle 19: Renale Funktionsparameter in stationären Verlauf, Angabe der Daten jeweils als Medianwerte (25. Perzentile; 75. Perzentile)

	AHI < 15/h	AHI ≥ 15/h	p-wert
Präoperative eGFR, ml/min/1,73m ² :	81,0 (64,0; 92,0)	74,0 (57,5; 89,0)	0,020
Postoperative eGFR, ml/min/1,73m ² :	83,5 (68,8; 93,9)	77,8 (62,5; 88,1)	0,011
Bei Aufnahme auf ITS	87,0 (73,0; 95,0)	82,0 (67,0; 91,25)	0,011
4-10h postoperativ	84,5 (68,0; 93,75)	74,5 (62,0; 89,0)	0,005
14-24h postoperativ	81,0 (63,0; 89,0)	75,0 (57,0; 88,0)	0,046

AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI ≥15/h: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ITS: Intensivstation

Bei der Analyse der Medianwerte der eGFR in Bezug auf eine präoperativ diagnostizierte SBAS zeigten sich signifikante Unterschiede (Tabelle 19). Dies spiegelt sich bei Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ sowohl in einer niedrigeren präoperativen eGFR ($p=0,020$) wie auch in einer im gesamten postoperativen Verlauf ermittelten schlechteren renalen Filtrationsrate ($p=0,011$; $p=0,005$; $p=0,046$) wider.

Dabei veranschaulicht eine graphische Darstellung der erhobenen eGFR-Werte (Abbildung 10) deutlich den Zusammenhang zwischen SBAS und einer niedrigeren Filterfunktion der Niere. In Abhängigkeit des Bestehens einer SBAS mit AHI $<15/h$ bzw. $\geq 15/h$ zeigt sich während des gesamten Erhebungszeitraums der renalen Laborwerte eine Abnahme der eGFR mit steigendem AHI-Wert. Die eGFR in Abhängigkeit des Schlafapnoeschweregrades verläuft während der stationären Kontrolle annähernd parallel zueinander, mit einem Peak der Filtrationsrate bei Aufnahme auf ITS sowie einer im postoperativen Verlauf wiederkehrenden Abflachung der eGFR und Annäherung an den initialen präoperativen Wert.



AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI $\geq 15/h$: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ITS: Intensivstation

Abbildung 10: Darstellung der eGFR in ml/min/1,73 m² in Abhängigkeit eines Fehlens bzw. eines Vorliegens einer Schlafapnoe

4.2.3. Prä- und postoperative diuretische und nephroprotektive Therapie

Im Hinblick auf die präoperativ eingenommene Medikation zeigt sich, dass die Patienten mit einer SBAS bereits präoperativ signifikant öfter Diuretika (Schleifendiuretika, Thiazide, Spironolacton) verschrieben bekommen haben als Patienten ohne. Postoperativ zeigt sich dahingehend kein signifikanter Unterschied, jedoch fiel eine beinahe Verdoppelung der Einnahme von wassertreibenden Medikamenten in der Gruppe mit $AHI < 15/h$ auf (Tabelle 20).

Tabelle 20: diuretische Therapie während des stationären Aufenthalts

		AHI <15/h	AHI ≥15/h	p-Wert
Präoperativ:	Diuretikaeneinnahme, n (%)	59 (41,3)	72 (54,1)	0,032
Postoperativ:	Diuretikaeneinnahme, n (%)	100 (69,4)	104 (78,2)	0,099

AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI ≥15/h: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

4.2.4. Bedarf eines Nierenersatzverfahrens nach Bypassoperation

Bei der Betrachtung der postoperativen renalen Komplikationen (Tabelle 19) fiel auf, dass für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens nach OP kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne SBAS besteht ($p=0,493$). Dennoch konnte festgestellt werden, dass Studienteilnehmer, welche nach ACB-Operation dialysepflichtig wurden und präoperativ einen $AHI \geq 15/h$ aufwiesen, ein statistisch signifikant höheres Risiko für die Notwendigkeit einer permanenten Dialyse ($p=0,040$) hatten als bei Probanden ohne SBAS (Tabelle 21).

Tabelle 21: Einsatz eines Nierenersatzverfahrens nach Bypassoperation

	AHI <15/h	AHI ≥15/h	p-Wert
Postoperative Dialysepflichtigkeit, n (%)	6 (4,1)	8 (5,9)	0,493
Temporäre Dialyse, n (%)	6 (60,0)	4 (40,0)	0,040
Permanente Dialyse, n (%)	0 (0,0)	4 (100,0)	

AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI ≥15/h: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

4.3. Weitere Risikofaktoren eines postoperativen Nierenschadens

4.3.1. Untersuchung des Gesamtkollektivs

Im Rahmen der Untersuchung weiterer möglicher Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen AKI nach herzchirurgischen Eingriffen wurde initial eine univariable binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 22). Diese zeigte, dass DM Typ II ($p=0,001$), Hypertonie ($p=0,008$), Herzinsuffizienz ($p<0,001$), eine präoperative eGFR <60 ml/min/1,73m² ($p<0,001$) sowie ein vor OP erhöhtes Kreatinin $>1,2$ mg/dl ($p<0,001$) unabhängige Prädiktoren für eine gesteigerte Inzidenz einer postoperativen AKI darstellen. Hinsichtlich der Schlafdaten zeigte sich lediglich das Vorliegen einer CSA mit AHI ≥ 15 /h ($p=0,048$) als Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer AKI, während weder OSA noch das Vorliegen einer SBAS allgemein mit einer erhöhten Inzidenz einer postoperativen AKI vergesellschaftet waren.

Tabelle 22: univariable binär logistische Regressionsanalyse weiterer Risikofaktoren

	Postoperative AKI	
	Exp (B) (95 % CI)	p-Wert
Komorbiditäten		
Diabetes mellitus	2,379 (1,410; 4,015)	0,001
Hypertonie	3,696 (1,396; 9,780)	0,008
Herzinsuffizienz	3,205 (1,680; 6,117)	<0,001
Präoperatives renale Parameter		
Kreatinin $>1,2$ mg/dl	4,882 (2,724; 8,749)	<0,001
eGFR <60 ml/min/1,73m ²	6,419 (3,605; 11,429)	<0,001
Präoperative Schlafdaten		
SBAS mit AHI ≥ 15 /h	1,534 (0,929; 2,535)	0,094
OSA mit AHI ≥ 15 /h	1,037 (0,503; 2,137)	0,922
CSA mit AHI ≥ 15 /h	2,267 (1,006; 5,109)	0,048

SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, OSA/CSA: obstruktive/zentrale Schlafapnoe, eGFR: glomeruläre Filtrationsrate

4.3.2. Altersabhängige Untersuchung

Nach altersorientierter Aufteilung des Studienkollektivs und Wiederholung der univariablen binär logistischen Regressionsanalyse (Tabelle 23) konnte in der Subgruppe ≤ 70 Jahren – wie auch bereits im Gesamtkollektiv – DM II ($p=0,002$), Hypertonie ($p=0,035$), Herzinsuffizienz ($p=0,006$) sowie schlechtere präoperative renale Funktionsparameter (eGFR: $p<0,001$; Kreatinin: $p<0,001$) als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen AKI nachgewiesen werden. Konträr dazu konnten bei der älteren Vergleichsgruppe lediglich Herzinsuffizienz ($p=0,036$) sowie eine präoperativ niedrigere eGFR ($p=0,002$) als mögliche Prädiktor identifiziert werden.

Tabelle 23: univariable binär logistische Regressionsanalyse weiterer Risikofaktoren einer postoperativen akuten Nierenschädigung bei Patienten ≤ 70 und >70 Jahre

	AKI bei Patienten ≤ 70 Jahre		AKI bei Patienten >70 Jahre	
	Exp (B) (95 % CI)	p-Wert	Exp (B) (95 % CI)	p-Wert
Komorbiditäten				
Diabetes mellitus	2,990 (1,498; 5,968)	0,002	1,618 (0,714; 3,668)	0,249
Hypertonie	4,929 (1,119; 21,711)	0,035	2,918 (0,761; 11,191)	0,118
Herzinsuffizienz	3,237 (1,393; 7,522)	0,006	3,029 (1,077; 8,518)	0,036
Präoperative renale Funktionsparameter				
Kreatinin $>1,2$ mg/dl	8,346 (3,655; 19,058)	<0,001	2,250 (0,966; 5,241)	0,060
eGFR <60 ml/min	9,093 (3,988; 20,734)	<0,001	3,667 (1,587; 8,469)	0,002
Präoperative Schlafdaten				
SDB mit AHI ≥ 15 /h	0,473 (0,242; 0,925)	0,029	0,935 (0,425; 2,059)	0,868
OSA mit AHI ≥ 15 /h	1,481 (0,571; 3,839)	0,420	0,654 (0,205; 2,085)	0,473
CSA mit AHI ≥ 15 /h	4,250 (1,274; 14,177)	0,019	0,941 (0,273; 3,241)	0,923

SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, OSA/CSA: obstruktive/zentrale Schlafapnoe, eGFR: glomeruläre Filtrationsrate

4.4. Schlafapnoe und Krankenhausaufenthaltsdauer

Das Vorhandensein einer SBAS spiegelt sich ebenfalls auf die Liegezeit im Krankenhaus wider. Dieser Aspekt wird in Tabelle 24 dargestellt. Hinsichtlich der Aufenthaltsdauer sowohl auf ITS ($p=0,026$) und wie auch die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts ($p=0,018$) lag ein signifikanter Unterschied in den Gruppen ohne und mit SBAS vor. Somit wiesen Patienten mit $AHI \geq 15/h$ in diesen Bereichen eine durchschnittlich längere Liegedauer auf als die gesunde Kontrollgruppe.

Tabelle 24: Aufenthaltsdauer bei Patienten ohne und mit Schlafapnoe

	AHI <15/h	AHI $\geq 15/h$	p-Wert
Aufenthaltsdauer auf ITS, Tage	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	0,026
Aufenthaltsdauer auf IMC, Tage	2,0 (0,0; 4,0)	2,0 (0,5; 5,0)	0,068
Krankenhausaufenthaltsdauer, Tage	9,0 (7,0; 13,5)	11,0 (8,0; 15,0)	0,018

AHI <15/h: keine Schlafapnoe, AHI $\geq 15/h$: Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, ITS: Intensivstation, IMC: Intermediate Care Station

5. Diskussion

5.1. Hauptegebnisse unserer Studie

Im Rahmen dieser prospektiven Kohortenstudie, die 286 untersuchte Patienten umfasst, konnte gezeigt werden, dass eine SBAS mit $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ bei 48 % aller Studienteilnehmer vorlag, während insgesamt 32 % nach elektiver Bypass-Operation eine AKI entwickelten. Dabei konnte ein statistisch nicht signifikanter Trend zwischen zunehmenden AHI-Werten und Inzidenz einer postoperativen AKI nachgewiesen werden. Nach einer Stratifizierung der Patienten in eine Subgruppe <70 Jahre und ≥ 70 Jahre konnte gezeigt werden, dass Patienten ≤ 70 Jahre und mit SBAS ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer postoperativen AKI aufwiesen als diejenigen mit $\text{AHI} < 15/\text{h}$. Im Gegensatz dazu konnte dieser Zusammenhang bei älteren Patienten mit SBAS nicht nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Subtypen der SBAS zeigte sich unerwarteter Weise nicht bei Vorliegen einer OSA, sondern bei bestehender CSA eine signifikante Korrelation mit einer erhöhten postoperativen AKI-Inzidenz. Im Hinblick auf die eGFR als weiterer renaler Funktionsparameter zeigten Patienten mit $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ eine statistisch relevante niedrigere prä- wie auch postoperative eGFR. Zudem fiel auf, dass bei Bestehen einer SBAS und postoperativ erforderlichen Nierenersatzverfahren die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer permanenten Dialyse erhöht ist. Daneben konnte auch eine Verlängerung der Aufenthaltsdauer auf ITS sowie die gesamte Krankenhausliegezeit bei Studienteilnehmern mit SBAS festgestellt werden. Hinsichtlich weiterer Prädiktoren für die Entwicklung einer AKI nach herzchirurgischen Operationen konnten wir neben DM Typ II und Hypertonie auch Herzinsuffizienz als unabhängige Risikofaktoren eruieren.

5.2. Vergleich zu anderen Studien

5.2.1. Nierenfunktion

Vorstudien, wie unter anderem die retrospektive Kohortenstudie von Kua et al., beschreiben das Vorliegen einer SBAS definiert als $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ als signifikanten Prädiktor ($p=0,03$) für die Entwicklung einer AKI nach ACB-Operationen⁷. Auch in den Untersuchungen von Dou et al., in welchen 1259 Patienten auf ICU untersucht wurden, konnte OSA als unabhängiger Risikofaktor ($p=0,031$) für die Entwicklung einer AKI ermittelt werden.⁹⁰ Konträr dazu konnte in unserer Studie bei initialem

Außerachtlassen des Alters kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,094$) zwischen bestehender SBAS und Inzidenz einer AKI festgestellt werden. Dennoch zeigte sich eine klinisch relevante Korrelation zwischen Schweregrad der SBAS und der Wahrscheinlichkeit nach einem herzchirurgischen Eingriff eine AKI zu erleiden. Das postoperative AKI-Risiko stieg somit linear mit zunehmendem AHI-Index (AHI $<5/h$ vs. $5/h \leq$ AHI $<15/h$ vs. $15/h \leq$ AHI $<30/h$ vs. AHI $\geq 30/h$: 22,7 % vs. 28,8 % vs. 34,6 % vs. 38,3 %). Ein möglicher Grund für jene unterschiedlichen Outcomes könnte zum einen die Tatsache darstellen, dass Kua et al. keine konkrete Definition der von Ihnen verwendeten Diagnose einer AKI aufführte und somit nicht genau nachvollziehbar ist, ab welchem Grad der renalen Dysfunktion Patienten nach ACB-Operation in diese Gruppe eingeteilt wurden. Damit könnte durch eine zu unscharfe Klassifikation das Ergebnis verzerrt worden sein. Zum anderen könnte das Patientenkollektiv in der von Dou et al. durchgeführten Studie eine Erklärung für den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen SBAS und AKI darstellen. Bei der in jener Studie untersuchten Probanden handelte es sich um kritisch kranke Patienten, welche bereits auf ICU betreut wurden. Das somit kränkere Patientengut mit einer Vielzahl gleichzeitig bestehender Risikofaktoren und Komorbiditäten kann potenziell ursächlich sein für die höhere Inzidenz von AKI bei bestehender OSA.

Zudem fiel bei unseren Untersuchungen auf, dass eine bestehende Schlafapnoe auch Einfluss auf andere renalen Laborparameter nimmt, welche im stationären Setting erhoben wurden. Patienten mit AHI $\geq 15/h$ zeigten eine schlechtere renale Funktion gemessen an der eGFR sowohl präoperativ ($p=0,020$) wie auch im postoperativen Verlauf ($p=0,011$). Auch hier spiegelt sich dabei die Korrelation zwischen zunehmenden AKI-Werten und niedrigerer eGFR wider. Über alle Schweregrade einer SBAS hinweg zeigte sich während des gesamten Erhebungszeitraums der renalen Laborwerte eine stufenweise Abnahme der eGFR mit steigendem AHI-Wert. Die eGFR in Abhängigkeit des AHI-Wertes verläuft während der stationären Kontrolle annähernd parallel zueinander, mit einem Peak der Filtrationsrate bei Aufnahme auf ITS sowie einer im postoperativen Verlauf wiederkehrenden Abflachung der eGFR und Annäherung an den initialen präoperativen Wert. Die ebenfalls zu erkennende allgemeine Verbesserung der Nierenfunktion unmittelbar nach OP und bei Aufnahme auf ITS lässt sich womöglich durch zweierlei Aspekte erklären. Einerseits kann diese Entwicklung auf eine intraoperative Volumengabe zwecks Stabilisierung der Kreislauffunktion zurückzuführen sein und andererseits kann sie möglicherweise durch

im postoperativen Setting durchgeführte nephroprotektive Verfahren erklärt werden. So findet sich beispielsweise seltener eine postoperative renale Insuffizienz, wenn die Urinproduktion während des Eingriffes $>1 \text{ ml/kg KG/h}$ beträgt. Dies kann wieder rum mittels der Förderung des renalen Plasmaflusses und der GFR bzw. durch natriuretisch wirkenden Pharmaka erreicht werden. Zum Einsatz kommen dabei bevorzugt Furosemid, Mannitol, Dopamin oder Calcium-Antagonisten. Auch eine Optimierung der Flüssigkeitstherapie kann sich in einem protektiven Effekt auf die Niere äußern und damit die postoperative Normalisierung der renalen Parameter zur Folge haben.⁶⁶ Zudem zeigt sich in unserer Studie eine bessere präoperative Medikation im Hinblick auf wassertreibende Medikamente bei Patienten mit vor OP diagnostiziertem $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ verglichen zu denjenigen ohne höhergradige SBAS. Dies sollte jedoch nicht für den fehlenden signifikanten Zusammenhang zwischen SBAS und der Entwicklung einer postoperativen AKI im Gesamtkollektiv gesehen werden. Ejaz et al. zeigten in ihrer Studie den fehlenden Effekt von Diuretika in der Prävention wie auch in der Therapie einer AKI, schreiben ihnen allerdings zugleich eine größere Bedeutung im Hinblick auf die Kontrolle des Volumenhaushalts zu.²³

5.2.2. Notwendigkeit einer Dialyse

Unsere Studie kam zu dem Ergebnis, dass Patienten, bei denen nach ACB-Operation ein Nierenersatzverfahren erforderlich ist, bei simultan bestehender SBAS signifikant häufiger ($p=0,040$) eine permanente Blutwäsche benötigen. Bereits in der 1997 von Kraus et al. durchgeführten Arbeit zeigte sich eine Assoziation von SBAS und renaler Insuffizienz. So beschreibt die Literatur eine SBAS-Prävalenz von mindestens 60 % bei Patienten mit ESRD.⁹¹ Als möglicher pathophysiologischer Hintergrund für das häufigere Auftreten einer Schlafapnoe bei Nierenkranken kann die bei Nierenschaden vorliegende metabolische Azidose angesehen werden. Im Rahmen eines respiratorischen Kompensationsmechanismus kommt es darunter zu einer vermehrten Ventilation, was wiederum eine Reduktion des CO_2 -Partialdrucks im Blut induziert. Dieser Druckabfall kann dabei bis zur Apnoeschwelle reichen, sodass es zu einer Begünstigung von Atemaussetzern kommen kann.⁹² Der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens stellt eine erstzunehmende Komplikation bei AKI dar, insbesondere wenn es sich hierbei um die Notwendigkeit einer permanenten Blutwäsche handelt. Studien, wie u.a. die von Treadwell et al. belegen, dass eine dauerhafte Dialyse eine deutliche Belastung der Lebensqualität der Betroffenen

darstellt. Hinzukommend ist die Notwendigkeit einer Hämo- oder Peritonealdialyse mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer nachfolgenden Depression assoziiert.⁸⁵ Ebenso zeigt Cukor et al. eine im Vergleich zur Normalbevölkerung gesteigerte Prävalenz von Angststörung, Substanzmittelabusus und weitere psychiatrische Erkrankungen bei Patienten mit permanenter Dialyse.⁸⁶

5.2.3. Krankenhausaufenthaltsdauer

Aufgrund der Tatsache, dass ein Krankenhaus ebenso als wirtschaftlich orientierter Dienstleister angesehen werden muss, dürfen auch ökonomische Konsequenzen einer unzureichend therapierten SBAS nicht außer Acht gelassen werden. Im Rahmen unserer Studie zeigte sich eine im stationären Verlauf längere Liegedauer bei Studienteilnehmern mit nachgewiesener SBAS. So war die Liegezeit auf ITS ($p=0,026$) wie auch die Gesamtkrankenhauseinweisungsdauer ($p=0,018$) deutlich ausgedehnter als in der gesunden Kontrollgruppe. Insgesamt summierte sich dies auf durchschnittlich 2 Tage (AHI $<15/h$: Exp (B): 9,0; 95 % CI: 7,0–13,5 vs. AHI $\geq 15/h$: Exp (B): 11,0; 95 % CI: 8,0–15,0), welche Patienten mit einer präoperativ diagnostizierten SBAS länger im Krankenhaus verweilen mussten. Auch bereits in Vorstudien konnte dieser Zusammenhang festgestellt werden. Die retrospektive Analyse von Tafelmeier et al. konnte dabei ebenfalls nach multivarianter Regressionsanalyse einen AHI $\geq 15/h$ ($p=0,024$) als unabhängige Risikofaktoren für die Verlängerung der Hospitalisierungszeit ausmachen.⁴⁷ Aus finanzieller Sicht ergibt sich damit ein erheblicher Kostenfaktor. Laut einer 2016 in den United States durchgeführten Datenerhebung beläuft sich der durchschnittliche Aufwand eines Krankenhaustages auf 2.338 \$ (ca. 2.038 €).⁸⁷ Rechnet man diesen Betrag auf 2 Tage Mehraufenthalt hoch, so ergibt sich eine Summe von über 4.000 €. Jene Ausgaben beziehen sich dabei allerdings lediglich auf einen stationären Aufenthalt, die Kosten für eine intensivisierte Betreuung sind deutlich höher. So liegen die täglichen Ausgaben auf der IMC-Station in Ontario, Kanada bei etwa 4.186 \$ (ca. 3.650 €).⁸⁸ Im Summa sind die finanziellen Einsparungen, welche durch eine angemessene präoperative Schlafapnoe-Behandlung erzielt werden könnten, nicht zu verachten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich eine zielgerichtete Therapie lediglich auf Kosten von 300 \$ (261 €) bis 850 \$ (741 €)⁸⁹ in Abhängigkeit des Modells belaufen.

5.2.4. Weitere unabhängige Prädiktoren

Während in den Untersuchungen von Kua et al. kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer AKI und kardiovaskulären Risikofaktoren und anderen Komorbiditäten bestand⁷, litten unsere Studienteilnehmer, welche postoperativ eine AKI zeigten, signifikant häufiger an Hypertonie ($p=0,008$), Herzinsuffizienz ($p<0,001$) oder DM Typ II ($p=0,001$). Nach multivariabler Regressionsanalyse konnten wir zeigen, dass es sich hierbei um unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach ACB-Operationen handelt. Chun et al. beschreibt dabei ebenfalls insulinabhängigen DM ($p=0,001$), sowie die kardiopulmonale Bypass-Dauer ($p<0,001$) als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer AKI nach Bypassoperation. Hinzukommend konnten im Rahmen jener Untersuchung auch ein erniedrigter präoperativer Serum-Kreatinin-Wert ($p<0,001$), ein kürzlich zurückliegender Myokardinfarkt ($p=0,021$), der intraoperative Einsatz einer intraaortischen Ballonpumpe ($p=0,018$) sowie Alter ($p<0,001$) als Risikofaktoren ausfindig gemacht werden.⁹³

5.3. Vorteile und Limitationen der Studie

Diese sich primär auf die renalen Komplikationen nach ACB-Operationen orientierende Subanalyse der CONSIDER AF Studie weist sowohl Vorteile wie auch Limitationen auf. Verglichen zu der prospektiven klinischen Studie „Sleep apnoea is a risk factor for acute kidney injury after coronary artery bypass grafting“ von Kua et al.⁷, welche sich erstmalig ebenfalls mit dem Auftreten einer AKI als Endpunkt nach ACB-Operationen beschäftigt, lassen sich folgende Vorzüge unseres Studiendesigns hervorheben. Zum einen weißt unsere Forschungsarbeit mit 286 untersuchten Probanden ein deutlich umfangreicheres Patientenkollektiv auf als die 150 Studienteilnehmer umfassende oben genannten Vergleichsstudie. Dies lässt vor dem Hintergrund einer ordnungsgemäß durchgeführten methodischen Analyse auf eine Steigerung der Repräsentativität der Ergebnisse schließen. Hinzukommend betrachten wir im Rahmen unserer Arbeit auch intraoperative Daten wie u. a. präoperative SpO_2 , Bypass-Dauer etc., welche in anderen Studien keine Berücksichtigung finden. Während Kua et al. lediglich SBAS anhand eines $AHI <15/h$ und $AHI \geq 15/h$ definiert, stützen wir uns in unseren Untersuchungen zwar ebenfalls vorwiegend auf jene Einteilung, betrachten allerdings hinsichtlich der Inzidenz der postoperativen AKI auch den Zusammenhang zwischen den Schweregraden einer

SBAS ($AHI < 5/h$, $5/h \leq AHI < 15/h$, $15/h \leq AHI < 30/h$, $AHI \geq 30/h$). Im Vergleich zu anderen Untersuchungen definieren wir die Entwicklung einer postoperativen AKI nach den KDIGO-Kriterien anhand des Anstiegs der Serum-Kreatinin-Konzentration. Damit ist aufgrund der Verwendung der vom internationalen Nephrologen Verband publizierten KDIGO-Kriterien auch eine weltweite Vergleichbarkeit der Ergebnisse möglich. Darüber hinaus wurde im Gegensatz zu Kua et al. nicht nur die KDIGO-Klassifikation als Definitionsgrundlage einer postoperativen AKI berücksichtigt, sondern auch die eGFR als einer der relevantesten klinischen Verlaufsparemeter für renale Funktionsstörungen erhoben und untersucht. Die wichtigste Limitation unserer Studie ist die eingeschränkte Erhebung der postoperativen Laborparameter, welche lediglich zu den Messzeitpunkten unmittelbar postoperativ, 4-10 h sowie 14-24 h nach Bypass-Operation stattfand. Damit ist die Aussagekraft über die längerfristige Veränderung der renalen Funktionsparameter nach herzchirurgischen Eingriffen begrenzt. Hinzukommend erfolgte die Auswertung der PG durch verschiedene Mitglieder des Studienteams. Dabei wurde jedoch weder eine Interrater- noch eine Intrarater-Reliabilität geprüft, sodass eine untersucherabhängige Beeinflussung der Messergebnisse – trotz standardisierter Vorgehensweise – nicht gänzlich auszuschließen ist.

5.4. Pathophysiologische Erklärungsansätze

5.4.1. Möglicher Zusammenhang mit einer bestehenden Schlafapnoe

Pathophysiologisch führt bei SBAS das repetitives Sistieren des Atemflusses über die dadurch resultierende Hyperkapnie zu kortikalen Weckreaktionen mit Wiederaufnahme der Atmung. Daneben bedingen eben jene wiederholt auftretenden Arousal, welche sich bis zu 100-mal pro Nacht ereignen können, eine nächtliche Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie eine vermehrte Sekretion von Katecholaminen (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin), was über den restlichen Tag hin aufrechterhalten wird. Die gesteigerte Sympathikusaktivität wieder rum induziert über Vasokonstriktion einen erhöhten Gefäßwiderstand und führt somit zu einer wiederholten, arteriellen Hypertonie.⁷ In summa können diese wesentlichen Veränderungen zu einer Reduktion der Nierenperfusion führen, was insbesondere durch intraoperative Hypotonie gefördert wird. Zusätzlich kann es durch eine Zunahme des oxidativen Stresses – welcher u.a. auf den sich bei Schlafapnoe wiederholenden Kreislauf aus Hypoxie und Reoxygenierung beruht – zur Aktivierung von

Entzündungskaskaden kommen, die über eine Endothelschädigung und -dysfunktion zur Schädigung renaler Tubuluszellen führen.^{20-22, 80} Aus diesen Erkenntnissen kann man ableiten, dass die Risikofaktoren, für welche die Niere höchst anfällig ist, d.h. pathophysiologische Prozesse, die mit Ischämie, Vasokonstriktion, Endotheldysfunktion und inflammatorischen Prozessen einhergehen,⁴⁵ auch in Zusammenhang zu SBAS gestellt werden können.

5.4.2. Möglicher Zusammenhang mit dem Patientenalter

Nachdem aktuelle Studien zeigten, dass sich jüngeres Lebensalter bei bestehender SBAS negativ auf Komorbiditäten auswirken und deren Prävalenz fördern kann⁶⁰⁻⁷⁰, untersuchten wir unser Studienkollektiv zusätzlich unter Berücksichtigung des Faktors Alter und teilten unsere Probanden in die Subgruppen ≤ 70 Jahre und > 70 Jahre ein. Wie die derzeitige Datenlage vorhersagt⁶⁰⁻⁶⁷, konnte dabei in unserer Studie belegt werden, dass kardiovaskuläre Vorerkrankungen sowie Hypertonie ($p=0,009$), Herzinsuffizienz ($p=0,009$) und Vorhofflimmern ($p=0,025$) lediglich bei jüngeren Studienteilnehmern mit vorbestehender SBAS häufiger vorliegen. Bei älteren Probanden konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden. Zudem konnte bei jetziger Analyse einer SBAS in Assoziation zu postoperativer AKI nun eine deutliche Korrelation festgestellt werden. Hierbei wiesen Patienten ≤ 70 Jahre mit einem $AHI \geq 15/h$ signifikant häufiger ($p=0,029$) eine Nierenschädigung nach Bypassoperation auf, während jenes Phänomen bei älteren Patienten mit SBAS nicht festgestellt werden konnte ($p=0,868$). Dieses Ergebnis wirkt zunächst paradox, da eine Nierenschädigung bei jüngeren und damit augenscheinlich gesünderen Patienten initial unverständlich erscheint. Erklärt werden könnte diese Tatsache durch zwei mögliche Blickwinkel. Einerseits könnten verschiedene Schlüsselaspekte der Messverfahren eine Verfälschung der Ergebnisse bewirken. Einer dieser Aspekte stellt der Kreatininwert dar, welcher im Rahmen der AKI-Klassifikation genutzt wird und auch im klinischen Alltag als Maß für die Nierenfunktion eingesetzt wird. Laut Odden et al. ist ein erhöhtes Serum-Kreatinin bei Älteren mit einer funktionellen Einschränkung der Patienten assoziiert.⁸¹ Hinzukommend steigt mit zunehmendem Alter die Kreatinin-Konzentration kontinuierlich an.⁸² Aufgrund der damit im Alter ohnehin höheren Kreatinin-Werte, könnte ein zusätzlicher Anstieg infolge einer renalen Schädigung als zu wenig ausschlaggebend interpretiert werden. Eine weitere Einflussgröße könnte ein mögliches Selektionsbias darstellen. Dies bedeutet, dass im Sinne einer natürlichen

Selektion nur die fittesten Ältesten mit den wenigsten schwerwiegenden Begleiterkrankungen überleben und unsere Vergleichsgruppe >70 Jahre bilden bzw. dass nur bei den fittesten Älteren eine Bypass-OP überhaupt erst als Therapieoption einer bestehenden KHK in Betracht gezogen wird.⁸³ Andererseits könnte auch ein eventueller Gewöhnungseffekt an chronisch bestehende IH bei älteren Studienteilnehmern mit bereits länger bestehender SBAS eine Erklärung für die vorliegenden Studienergebnisse liefern. Yang et al. zeigte in einer experimentellen Studie, dass wiederholte hypoxische Präkonditionierung (RHP) die HIF-1 α -abhängige Signalkaskade aktiviert. Dies führt zum einen zu einer vermehrten Expression des antiapoptotischen Proteins Bcl-2 und zum anderen zu einer Hemmung der Proteine wie Bax oder Cytochrom c, welche im Rahmen der physiologischen Apoptose eine zentrale Rolle spielen. Zusammenfassend konnte eine durch Adaption an chronische Hypoxiezustände bzw. durch RHP gesteigerte Toleranz gegenüber Ischämie festgestellt werden.⁸⁴ Übertragen auf unsere Studie könnte man somit die Überlegung aufstellen, dass bei älteren Patienten mit AHI $\geq 15/h$ infolge einer Adaption an eine SBAS-assoziierte intermittierende Hypoxie ein kumulativ protektiver Effekt gegenüber einer Ischämie-induzierten AKI vorliegt und damit keine signifikant erhöhte Inzidenz an AKI in der Subgruppe >70 Jahre nachgewiesen werden konnte.

5.4.3. Möglicher Zusammenhang mit zentraler Schlafapnoe

Während ein Großteil der aktuellen Studien eine signifikante Assoziation zwischen OSA und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AKI nach Bypassoperationen beschreibt, konnte dieses in unserer Studienpopulation nicht nachgewiesen werden ($p=0,922$). Konträr dazu stellte sich nicht die OSA, sondern überraschenderweise die CSA als relevanter Prädiktor einer postoperativen AKI dar ($p=0,048$). Wogegen der Zusammenhang von OSA und renalen Erkrankungen bereits gut untersucht wurde, stellt CSA bis dato kaum einen Bestandteil wissenschaftlicher Forschung dar. Einen bekannten Risikofaktor für die Entwicklung einer CSA stellt das Vorliegen einer Herzinsuffizienz dar.⁴¹ In dieser Patientengruppe beschreibt u.a. Inami et al. eine signifikante Interaktion zwischen einer Krankheitsprogression bei bestehendem CNV und zunehmendem Schweregrad einer CSA bei Herzinsuffizienzpatienten.⁹⁶ Auch in unserem Studienkollektiv konnten sowohl Herzinsuffizienz ($p<0,001$) wie auch CSA ($p=0,048$) als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer AKI nach einem herzchirurgischen Eingriff nachgewiesen werden. Nigam et al.

erklärt in seiner Arbeit die möglichen pathophysiologischen Mechanismen hinsichtlich der Beziehung zwischen einem bestehenden CNV und der Entwicklung einer CSA sowie periodischer Atmungsstörungen. Der Kerngedanke ist hierbei eine gesteigerte chemoreflektorische Sensitivität, welche durch verschiedene Dispositionen verursacht wird. Hierzu zählt die Ausbildung u. a. interstitieller Lungenödeme bei bestehender renal-bedingter Hypervolämie. Auch die bei CNV vorliegende metabolische Azidose kann im Rahmen eines respiratorischen Kompensationsprozesses mit resultierender Hyperventilation eine CSA begünstigen, sofern der CO₂-Partialdruck die Apnoe-Schwelle unterschreitet. Eine weitere Rolle spielt die reduzierte Erythropoetin-Produktion in der Niere sowie die damit einhergehende renale Anämie, welche im Sinne einer daraus ergebenden Hypoxie ebenfalls die Entstehung periodischer Atmungsstörungen fördert. Letztlich beschreibt Nigam et al. auch die fehlende renale Eliminierung urämischer Toxine als maßgeblichen pathophysiologischen Faktor. Die sich im Verlauf entwickelnde urämische Polyneuropathie mit Überaktivierung des sympathischen Nervensystems kann zu einer Steigerung der Sensitivität von Chemorezeptoren führen und damit eine zusätzliche Begründung für den Zusammenhang zwischen bestehendem CNV und CSA darstellen.⁹⁷ Wie initial bereits erwähnt ist die bisherige Studienlage hinsichtlich der Assoziation dieser beiden Krankheitsbilder noch nicht aussagekräftig. Unsere Studie konnte allerdings zeigen, dass einer präoperativ bestehenden CSA durchaus eine signifikante Bedeutung im Hinblick auf die Entwicklung einer AKI nach Bypassoperation zuzukommen ist. Demnach kann man von einer bidirektionalen Beziehung zwischen CSA und renalen Erkrankungen ausgehen, wobei beide Krankheitsbilder jeweils einen Risikofaktor für die jeweilig andere Erkrankung darstellen.¹⁰² Dies bestätigt die Wichtigkeit zukünftiger Arbeiten in dieser Forschungsrichtung, um substantielle Aussagen über jene Interaktion machen zu können.

5.4.4. Möglicher Zusammenhang mit chronisch intermittierender Hypoxie

Laut aktueller Datenlage spielt neben der Anzahl der Apnoephasen auch das Ausmaß der chronisch IH bei bestehender SBAS eine pathophysiologische Rolle in diversen Regulationsprozessen.¹⁰⁰ Demnach beschreibt Gottlieb et al. einen Zusammenhang zwischen IH und hämodynamische Instabilität in Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz, während weder die Frequenz der Apnoen bzw. Hypopnoen noch die Anzahl der Arousals einen Einfluss auf die Konzentration des Brain Natriuretic Peptide

(BNP) als Parameter der Herzinsuffizienz nahmen.¹⁰¹ Ebenso in Hinblick auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion konnte gemäß der Arbeit von Sakaguchi et al. IH als unabhängiger Risikofaktor für eine Reduktion der eGFR nachgewiesen werden.¹⁰³ Jene Korrelation zwischen der im Rahmen von SBAS auftretenden IH und dem vermehrten Auftreten einer postoperativen AKI konnte in unserer Studie allerdings nicht nachgewiesen werden. Es bestand hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne und mit IH ($p=0,799$). Ein möglicher Erklärungsgrund für den fehlenden Zusammenhang könnte die unterschiedliche Definition der IH darstellen. Während IH in unserer Forschungsarbeit als ein T90-Wert $\geq 8,35$ % festgelegt wurde, legte Sakaguchi einen Oxygen Desaturation Index von $\geq 15,0$ als Kriterium für das Bestehen einer nächtlichen IH fest. Hinzukommend wurde in der zuvor genannten Studie der Zusammenhang zwischen IH und Reduktion der eGFR betrachtet, während in unserer Untersuchung die Korrelation mit einer gesteigerten Inzidenz einer AKI nach ACB-Operation im Vordergrund stand.

6. Therapieoptionen

6.1. Therapiemöglichkeiten bei Schlafapnoe

Die Therapie SBAS erfolgt in Anlehnung an den Schweregrad der Symptomatik. Grundlage bildet eine Basisbehandlung bestehend aus einer korrigierten Schlafhygiene, Verhaltenstherapie sowie Gewichtsreduktion. Insbesondere letzteres ist hierbei eine entscheidende Interventionsmaßnahme, da Übergewicht zu einen der führenden Risikofaktoren für die Entwicklung einer SBAS zählt und v. a. eine Prädisposition für OSA darstellt.

6.1.1. Unterkieferprotrusionsschiene

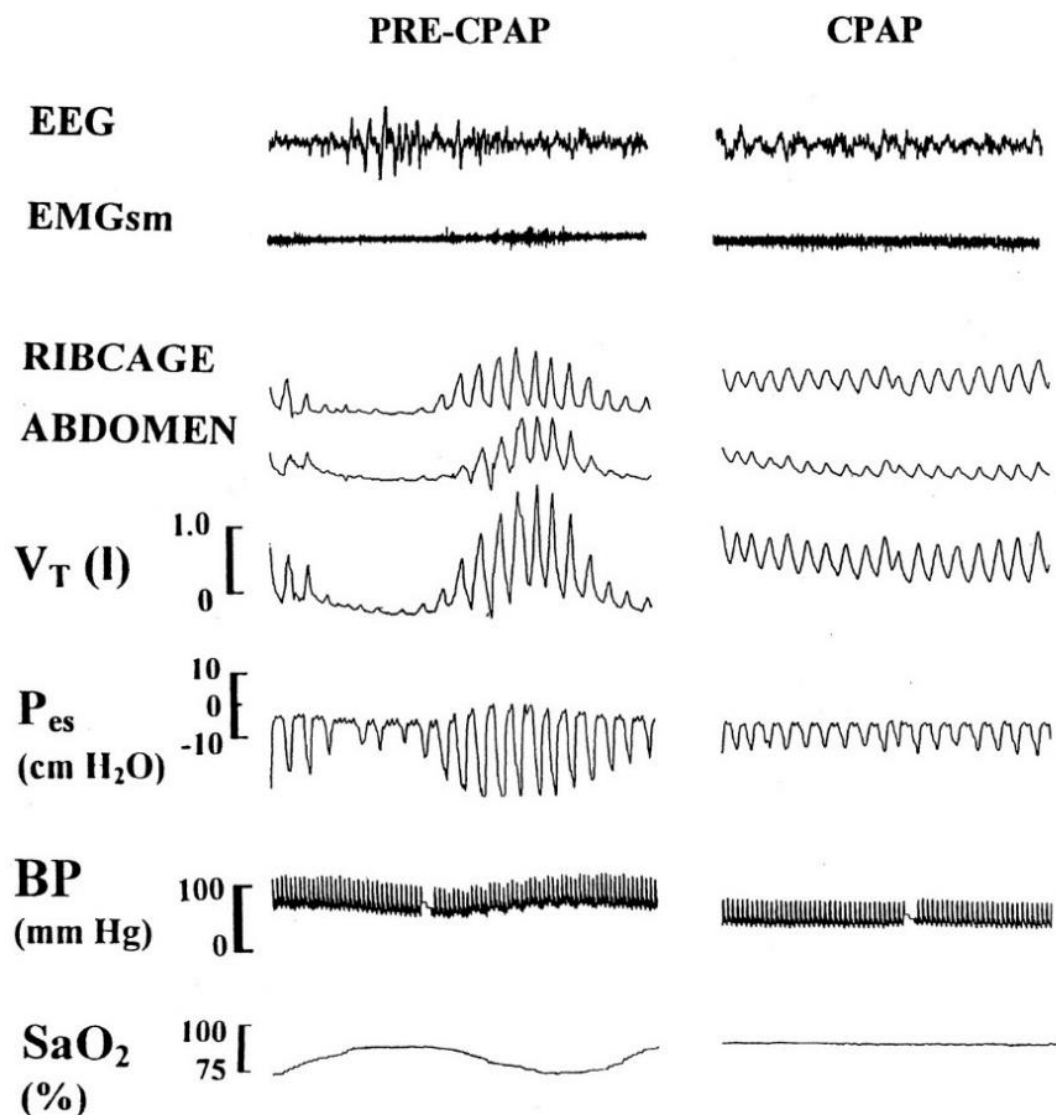
Dieser Therapieansatz gilt seit 2009 laut der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) als empfohlene Maßnahme zur Versorgung von Betroffenen mit leicht- bis mittelgradiger SBAS. Indem das Kinn durch die dabei aufgebrachten Schubkräfte nach vorne verlagert wird, kommt es zu einer Erweiterung des Rachenraums und somit zu einem Offenhalten der oberen Atemwege während des Schlafens. Somit wirken diese Zahnschienen einer Obstruktion und Atempausen entgegen und reduzieren gleichzeitig das Schnarchen. Zusätzlich führt das Tragen der Protrusionsschiene zu einem Abschwellen der Gewebeödeme, welche durch die beim Schnarchen verursachten Vibrationen entstehen und u. a. einen Pathogenitätsfaktor für die Entstehung eines OSA darstellten.³⁴

6.1.2. Therapie mittels Continuous Positive Airway Pressure und BiLevel Positive Airway Pressure

Unter einer Behandlung mit Hilfe von Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) versteht man eine Atemtherapie mit kontinuierlich positivem Überdruck, welche die am meisten eingesetzte und effektivste Interventionsmethode zur Kontrolle einer OSA darstellt. Durch den eingesetzten Luftdruck werden bei dieser Form der Behandlung, die während der Apnoephasen kollabierten oberen Atemwege offengehalten und somit Inspiration und Expiration ermöglicht. Patienten, welche eine derartige Behandlung nicht tolerieren, stellen eine Indikation zum Einsatz von BiLevel Positive Airway Pressure (BiPAP) dar. Auch Betroffene mit CSA oder Lungenfunktionsstörungen, die von einem Druckgradienten bzw. zwei unterschiedlichen Drücken profitieren, zählen zum Patientenklientel jener Methode. Im Unterschied zu CPAP-Therapie werden hierbei zwei verschiedene Atemdrücke während des Atemzyklus eingesetzt. Die

Differenz zwischen dem inspiratorischen und dem expiratorischen Druck hilft dabei zusätzliches CO₂ aus dem Körper zu entfernen, was auch der Grund ist, warum diese Atemtherapie oft auch bei Patienten mit COPD eingesetzt wird.³⁵

Abbildung 12 zeigt den Behandlungseffekt anhand eines Vergleiches verschiedener Atmungsparameter vor und unter CPAP-Therapie. Die Vorteile unter CPAP sind ein fehlender Abfall der SpO₂, eine Abnahme des negativen intrathorakalen Druckes sowie die Reduktion von Blutdruckschwankungen. Die durch Obstruktion hervorgerufenen Atempausen werden unter CPAP-Therapie kontrolliert, was sich in einem regelmäßigem Tidalvolumen widerspiegelt.³⁶



VT: Tidalvolumen, BP: Blutdruck, Pes: expiratorischer Pleuradruck, SaO₂: Sauerstoffstättigung

Abbildung 12: Effekte einer Continuous Positive Airway Pressure Therapie bei obstruktiver Schlafapnoe modifiziert nach [36]

6.1.3. Adaptive Servo-Ventilation

Bei der ASV handelt es sich um ein technologisches Verfahren, welches eine positive Überdruckbeatmung einsetzt, die angepasst wird basierend auf detektierten Apnoen bzw. Atempausen während des Schlafens. Diese Form der Atemtherapie wird dabei insbesondere zur Normalisierung des $p\text{CO}_2$ bei Patienten hypokapnischer CSA und gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) verwendet. Auch bei Vorliegen einer CSA in Kombination mit einer CSR oder bei OSA ist ASV eine Therapieoption.⁹⁸ Während eine CPAP-Therapie einen kontinuierlichen Überdruck und eine BiPAP-Therapie zwei verschiedene Drücke in Abhängigkeit von Inspiration und Expiration liefert, wird im Rahmen einer ASV der Druck auf der Grundlage eines speziellen Algorithmus adaptiert.³⁵ Das Prinzip hinter jenem Verfahren lässt sich vereinfacht gesagt folgendermaßen erklären: Anhand einer Analyse der Anzahl und der Tiefe der Atemzüge über die während des Schlafens getragene Atemmaske ermittelt das Gerät das Ausmaß der Atemwegsobstruktion und führt sogleich die richtig dosierte Menge an Raumluft zu. Damit wird der erforderliche Atemdruck individuell angepasst.³⁷ Durch eine Beatmung des Patienten während Episoden von Apnoen und Hypopnoen und Reduktion der Ventilation während Phasen von Hyperventilation und normalem Atemfluss, kommt es unter ASV-Therapie schnell zur Stabilisierung des Atemmusters und der arteriellen Blutgase.³⁵ Allerdings ist bei dieser Behandlungsmethode folgendes zu beachten: Laut der umfangreichen, randomisierten SERVE HF Studie konnte ASV CSA zwar effektiv behandeln, jedoch blieb der Behandlungsbenefit aus, es besteht sogar ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Betroffenen mit HFrEF unter ASV-Therapie.⁹⁹ Gemäß den aktuellen S3-Leitlinien ist demnach der Einsatz von AVS bei Patienten mit HFrEF des NYHA Stadiums II oder höher sowie bestehender mittel- bis schwergradigen CSA kontraindiziert.⁹⁸

6.2. Therapiemöglichkeiten bei akuter postoperativer Nierenschädigung

Neben der oben erwähnten hohen Akutsterblichkeit muss auch der ungünstige Langzeitverlauf bei bestehender AKI kritisch betrachtet werden, sodass zum einen eine Reduktion der Mortalitätsrate, zum anderen aber auch die Vermeidung der Entwicklung einer CNV sowie die Minimierung des Risikos für die Entstehung einer terminalen NI zu den Eckzielen in der Therapie einer AKI gehören.

Die Interventionsmaßnahmen bei bestehender AKI orientieren sich laut den aktuellen KDIGO-Richtlinien an einem stadienbasierten Behandlungsschema. Dabei handelt es sich bei den vorgeschlagenen Guidelines weniger um einen konkreten Therapieansatz, sondern vielmehr um allgemeine Interventionsmaßnahmen, welche in Abbildung 13 wiedergegeben werden. ³¹

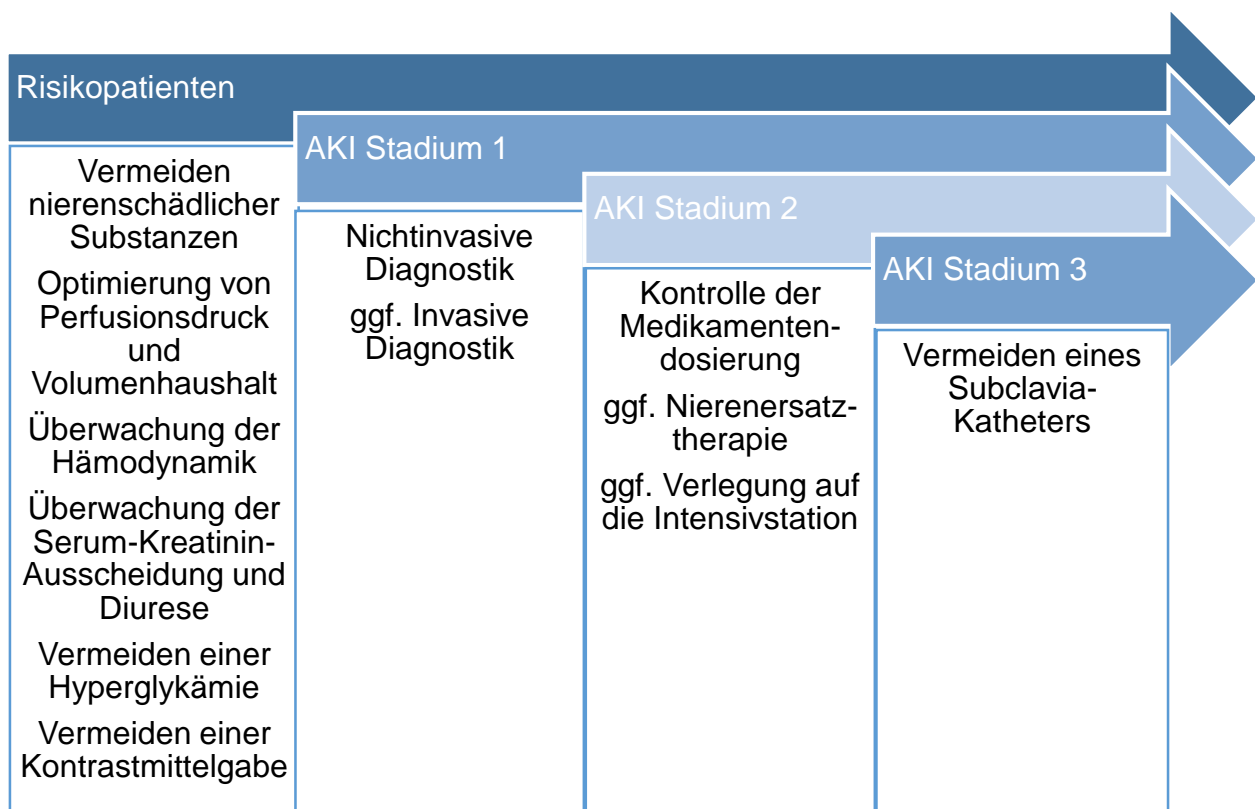


Abbildung 13: Handlungsempfehlung nach den KDIGO-Leitlinien modifiziert nach [31, 33]

Neben diesen allgemeinen KDIGO-Leitlinien stützen sich die derzeitig eingesetzten Interventionsmethoden außerdem auf zwei weitere Grundpfeiler:

6.2.1. Pharmakotherapie

Obwohl noch keine evidenzbasierte medikamentöse Behandlungsstrategie bei bestehender AKI vorliegt ³¹, weist die Pharmakotherapie einen großen supportiven Nutzen auf. Die primären Ziele umfassen hierbei einen geregelten Volumenstatus sowie die Korrektur von Abweichungen des Säure-Base und Elektrolythaushaltes.⁴⁰ Somit lassen sich folgende Handlungsmaßnahmen anführen:

- ✓ Einsatz von **Diuretika** wie Furosemid zur Korrektur einer bestehenden Überwässerung
- ✓ Einsatz von **Bicarbonat** zum Ausgleich einer schweren Azidose
- ✓ Therapie einer Hyperkaliämie durch Gabe von **Insulin, Dextrose-Lösungen, β -Blockern** oder auch mittels Dialyseverfahren
- ✓ Korrektur eines gestörten Blutbildes z. B. Anämie, Thrombozytopenie etc. durch Transfusionen oder Mithilfe der Gabe von **Desmopressin** oder **Estrogen** ⁴⁰

6.2.2. Dialyseverfahren

Aktuell unterscheidet man drei mögliche Verfahren zur extrakorporalen Therapie einer AKI: Die klassische intermittierende Hämodialyse, Verfahren zur kontinuierlichen Nierenersatztherapie sowie neuerdings auch „hybride“ Interventionsmöglichkeiten, welche sich hinsichtlich der Behandlungsdauer zwischen den beiden vorherigen Verfahren befinden.³⁸

Die Frage, wann unter welchen klinischen Gesichtspunkten welche Therapieoption gewählt werden soll, ist allerdings nicht klar beantwortet. Die AKI-Guidelines der KDIGO sind in diesem Punkt wenig spezifisch und geben keinen konkreten Leitfaden an. Lediglich bei der Fallkonstellation einer hämodynamischen Instabilität sowie eines erhöhten intrakraniellen Druckes in Form einer akuten zerebralen Schädigung bzw. eines generalisierten Hirnödems wird die internationale Empfehlung gestellt eine kontinuierliche anstelle einer klassischen intermittierenden Nierenersatztherapie einzuleiten.³⁹

6.2.3. Neue Therapieansätze

Aktuell stehen auch neuartige Interventionsansätze zur Diskussion. Während die bisherigen Nierenersatzverfahren nur Anteile der Nierenfunktion in Form einer effizienten Dialyse, Entfernung harnpflichtiger Substanzen und Pufferung einer renalen Azidose übernommen haben, so konzentrieren sich die zukünftige Strategie auf eine zellbasierte Herangehensweise. Der Grundgedanke beruht auf dem Einsatz proximaler Tubuluszellen, welche aus menschlichen Nierentransplantaten generiert und auf der Innenseite einer Polysulfon-Filterkapillare angebracht werden. Die in diesem Milieu vitalen und stoffwechselaktiven Tubuluszellen erfüllen innerhalb dieses Systems dieselbe Aufgabe, welche ihnen auch in vivo zu eigen ist. Der durch sie produzierte Primärharn wird an der Innenseite der zellbesetzten Polysulfon-Filterkapillaren abgeleitet, während das Blut an der Außenseite der Kapillaren vorbeifließt. Insgesamt wird somit in vereinfachter Form der Aufbau der Niere nachgeahmt. Diese Interventionsmöglichkeit ist derzeit ausschließlich experimenteller Natur, zeichnet sich allerdings laut aktuellen Datenlage in einer Pilotstudie durch eine Senkung der Letalität aus.²⁴

7. Empfehlungen zum perioperativen Management bei Schlafapnoe

7.1. Präoperatives Management

Bei der Anamnese sollte hierbei auf klassische Symptome bei Vorliegen einer Schlafapnoe – Tagesschläfrigkeit, Schnarchen, wiederholtes nächtliches Erwachen – eingegangen werden. Hinzukommend sollte bei der körperlichen Untersuchung der Fokus auch auf Gewicht, BMI sowie Hüft- und Taillenumfang gelegt werden, da Übergewicht als eines der Hauptrisikofaktoren für OSA gilt. Auch der Mallampati-Score sollte berücksichtigt werden, da er Hinweis auf eine potenzielle Verengung des oberen Rachenabschnittes gibt und damit eine Aussage über den Schwierigkeitsgrad der endotrachealer Intubation im Rahmen der Narkose ermöglicht. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer SBAS ist das Durchführen eines Screenings mittels Fragebogen wie dem Berliner Fragebogen bzw. eine Übernacht-Schlafstudie mit Hilfe einer PG sinnvoll. Bei diagnostizierter SBAS sollten die Patienten vor einer ACB-Operation mittels CPAP-Therapie behandelt werden.^{8,55}

7.2. Perioperatives Management

Anästhetika, Sedativa oder Opioide – Medikamente, die eine Depression des Zentralen Nervensystems verursachen – können eine Atemdepression induzieren. Grundlage hierfür ist eine Reduktion des Tonus der Skelettmuskulatur und eine Erhöhung der Kollapsneigung der oberen Atemwege bedingt durch eine verminderte Aktivität des Musculus genioglossus, dem Dilatator des oberen Respirationstraktes. Diese Folgeerscheinung beim Einsatz derartige Medikamente führt damit zu einer Verstärkung der Symptomatik von SBAS. Daher ist eine sorgfältige Dosierung jener Medikamente anzuraten. Wichtig ist außerdem eine strenge Überwachung der Ventilation einschließlich Kapnographie, um das Risiko einer unentdeckten intraoperativen Hyperkapnie der Patienten zu reduzieren. Bei Betroffenen, welche bereits vor OP mit einer CPAP-Therapie betreut worden sind, könnte sich die perioperative Weiterführung der Behandlung als nützlich erweisen. Hinzukommend sollte die Extubation der Patienten erst dann erfolgen, wenn dieser ausreichend wach ist und ein adäquater Muskeltonus der oberen Atemwege vorliegt. Bei Beendigung der Beatmung wird dabei eine halbaufrechte Position empfohlen.^{8,54,55,56}

7.3. Postoperatives Management

In Bezug auf das perioperative Management ist vor allem ein strenges hämodynamisches Monitoring der Patienten von Bedeutung. Dabei ist der Vorschlag der ASA im „Practice Guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea“ bei Vorliegen einer OSA, die normale Überwachungsdauer um 3 h zu verlängern. Genau wie zum Zeitpunkt der Extubation empfiehlt sich auch postoperative eine halbaufrechte Position des Patienten mit einer Steigung von ca. 30°, um der Kollapsneigung der Atemwege in der Waagrechten entgegenzuwirken. Vorsicht ist zusätzlich bei einer ausschließlichen O₂-Therapie geboten. Die dadurch verursachte Reduktion der Hypoxämie – einem der Faktoren, der u.a. für die Weckreaktionen bei bestehender Schlafapnoe verantwortlich ist, kann eine Vervielfältigung und Verlängerung der Apnoe-Episoden induzieren. Daher ist zur Verminderung des O₂-Mangels ein gleichzeitiger Einsatz sowohl einer O₂- wie auch einer CPAP-Therapie zu bevorzugen.^{55,56} Die aktuelle Studienlage zeigt außerdem, dass sowohl eine Fortsetzung der CPAP-Behandlung bei bekannter OSA, wie auch eine prophylaktische nasale CPAP-Therapie nach herzchirurgischen Eingriffen für 4 h bis 6 h zu einem verminderten Risiko für die Entwicklung postoperativer Hindernisse führt. Sowohl pulmonale Komplikationen – Hypoxämie, Pneumonie, Reintubation – wie auch die Rückkehrzeit auf ITS ist reduziert. Eine Minimierung der Dosierung von Opioiden und Benzodiazepinen, welche eine zentrale Atemdepression hervorrufen können, ist ebenfalls von Bedeutung. Dabei kann der Einsatz von Dexmedetomidine für die Sedierung von Vorteil sein, da es einen Opiod-sparenden Effekt aufweist sowie Atemdepression nicht zu den bekannten Nebenwirkungen zählt.^{8,57}

8. Zusammenfassung

Obwohl bereits zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach Bypass-Operationen identifiziert werden konnten, wurde der Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und einer postoperativen AKI nach herzchirurgischen Eingriffen bis dato kaum untersucht. Aus diesem Grund wurde im Rahmen einer Subanalyse der laufenden prospektiven Beobachtungsstudie CONSIDER AF (NCT02877745) die Inzidenz einer AKI nach ACB-Eingriffen bei Patienten mit und ohne SBAS erforscht.

Im Rahmen der Untersuchung erfolgte eine Erfassung der Prävalenz SBAS bei den Studienteilnehmern unmittelbar präoperativ mittels PG. Das Vorliegen einer SBAS wurde dabei als $AHI \geq 15/h$ definiert. Eine Unterteilung in OSA und CSA erfolgte nach den AASM- bzw. ICSD-3-Kriterien. Die im postoperativen Verlauf durchgeführte Klassifikation in die einzelnen AKI Stadien fand gemäß den KDIGO Kriterien statt.

Final konnten unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien (fehlende Einschlusskriterien, Rücknahme der Einwilligungserklärung, fehlerhafte bzw. nicht durchgeführte PG, nicht stattgefundene Bypass-OP) 286 Patienten analysiert werden. Hierbei wiesen 48 % eine Schlafapnoe auf, während das Auftreten einer postoperativen AKI bei insgesamt 32 % lag. Die Inzidenz einer AKI korrelierte dabei mit dem zunehmendem Schweregrad der SBAS gemessen am AHI ($AHI < 5/h$ vs. $5/h \leq AHI < 15/h$ vs. $15/h \leq AHI < 30/h$ vs. $AHI \geq 30/h$: 22,7 % vs. 28,8 % vs. 34,6 % vs. 38,3 %). Patienten mit präoperativ nachgewiesener SBAS hatten sowohl signifikant niedriger prä- ($p=0,020$) wie auch postoperative eGFR-Werte ($p=0,011$) als diejenigen mit einem $AHI < 15/h$. Für das gesamte Studienkollektiv ergab die univariable binär logistische Regressionsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen $AHI \geq 15/h$ und AKI (Exp (B): 1,534; 95 % CI: 0.929–2.535; $p=0,095$). Im Rahmen einer altersorientierten Subanalyse konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten ≤ 70 Jahre und $AHI \geq 15/h$ ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AKI nach Bypass-Operation aufwiesen als diejenigen ohne SBAS (Exp (B): 2,115; 95 % CI: 1,081–4,139; $p=0,029$). Im Gegensatz dazu konnte dieser Zusammenhang bei älteren Patienten mit SBAS nicht nachgewiesen werden (Exp (B): 0,935; 95 % CI: 0.425–2,059; $p=0,868$). Im Zuge der Untersuchung des Patientenkollektiv in Abhängigkeit des bestehenden Schlafapnoesubtypens präsentierte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer CSA mit $AHI \geq 15/h$ und einer erhöhten postoperativen AKI-Inzidenz (Exp (B): 2,267; 95 % CI: 1,006–5,109; $p=0,048$). Diese Korrelation war bei

Vorliegen einer OSA jedoch nicht gegeben (Exp (B): 1,037; 95 % CI: 0,503–2,137; $p=0,922$). Zudem konnte das Vorliegen einer IH definiert als T90-Wert $\geq 8,35$ % nicht als Einflussgröße bezüglich einer gesteigerten AKI-Inzidenz nach ACB-OP nachgewiesen werden ($p=0,799$).

Ergänzend konnten auch die gleichzeitig bestehenden Komorbiditäten DM Typ II ($p=0,001$), arterielle Hypertonie ($p=0,008$), Herzinsuffizienz ($p<0,001$) sowie schlechtere präoperative renale Funktionsparameter (Kreatinin: $p<0,001$; eGFR: $p<0,001$) als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen AKI identifiziert werden.

Im Rahmen unserer Studie konnte gezeigt werden, dass AKI eine durchaus häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen darstellt. Zudem zeigte sich – wenn auch nicht statistisch signifikant – ein Zusammenhang zwischen Entwicklung einer postoperativen AKI und Vorliegen einer SBAS. Nach altersabhängiger Aufteilung des Patientenkollektivs konnte zusätzlich festgestellt werden, dass einen AHI $\geq 15/h$ bei Patienten ≤ 70 Jahren, im Gegensatz zu älteren Studienteilnehmern, einen signifikanten Prädiktor für das Auftreten einer AKI darstellt. Ein statistisch relevanter Zusammenhang konnte hierbei auch bei Vorliegen einer CSA mit AHI $\geq 15/h$ nachgewiesen werden. Hinzukommend konnten auch DM Typ II und v. a. kardiale Vorerkrankungen als weitere unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Inzidenz einer AKI nach ACB-Operation ausgemacht werden.

Abschließend lässt sich somit aus unserer Untersuchung ableiten, dass aufgrund gesundheitlicher, psychosozialer und auch ökonomisch-wirtschaftlicher Aspekte eine Behandlung präoperativ diagnostizierter SBAS vor herzchirurgischen Eingriffen sinnvollerweise in Erwägung gezogen werden sollte. Auch ein routinemäßiges Screening sowie eine standardisierte Herangehensweise bei Verdacht auf eine SBAS könnte sich als protektiv für den weiteren Verlauf erweisen.

9. Literaturverzeichnis

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177(9): 1006–1014.
2. Aronsohn RS, Whitmore H, van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 (5): 507–513.
3. Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, et al. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic center. *Sleep Med* 2009; 10 (7): 753-758.
4. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed. Westchester, American Academy of Sleep Medicine; 2007
5. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loëth S, Johansson AÊ, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14(1): 179-184.
6. Amra B, Nikman N, Sadeghi MMM, Rabbani M, Fietze I, Penzei Th, Obstructive Sleep Apnea and Postoperative Complications in Patients Undergoing Coronary Bypass Graft Surgery: A Need for Preventive Strategies. *Int J Prev Med*. 2014; 5(11): 1446-1451.
7. Kua J, Zhao, LP, Kofidis T, Siew-Pang C, Tiong-Cheng Y, Tan HC, Lee CH, Sleep apnoea is a risk factor for acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016; 49: 1188-1194.
8. Vasu TS, Grewal R, Doghramji K, Obstructive Sleep Apnoea Syndrom and Perioperative Complications: A Systematic Review of the Literature . *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2012; 8(2): 199-207.
9. Schulz R, Eisele HJ, Norbert W, & Seeger W, Obstruktive Schlafapnoe - ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor. *Deutsche Ärzteblatt*, 2006; 103(12): 775-782.
10. Walther A, Bardenheuer H, Das Schlaf-Apnoe-Syndrom. *Der Anaesthesist*, 2001: 295-307.

11. Faßbender Ph, Herbstreit F, Eikermann M, Teschler H, Peters J, Obstruktive Schlafapnoe – ein perioperativer Risikofaktor. Deutsche Ärzteblatt, 2016; 113(27-28): 463-469
12. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP, Pathophysiology of Sleep Apnea. Physiological Reviews, 2010; 90(1): 47-112
13. Eckert DJ, Malhotra A, Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea, American Thoracic Society, 2008; 5(2): 144-153
14. Stuck B, Maurer J, Schredl M, Weeß, HG, Praxis der Schlafmedizin: Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern, Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie. Springer, 2013: 129-133
15. Schlafmedizin-Aktuell.de [Internet]. Bad Bertrich: Meduna-Klinik Bad Bertrich; 2017 [cited 2017 May 21]. Available from: http://www.schlafmedizin-aktuell.de/Das_Schlafapnoe-Syndrom/das_schlafapnoe-syndrom.html.
16. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A, Central Sleep Apnea. Chest, 2007: 595-607 .
17. Köhnlein T, Welte T, Tan L, Elliott M, Central sleep apnoea syndrom in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. Thorax, 2002: 547-554.
18. Vasu TS, Grewal R, Doghramji K, Obstructive Sleep Apnoea Syndrom and Perioperative Complications: A Systematic Review of the Literature. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2012; 8(2): 199-207.
19. Hess R, Beschluss über eine Änderung der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (BUB-Richtlinien) in Anlage A "Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden", Gemeinsamer Bundesausschuss, 2004
20. Santos RSS, Motwani SS, Elias RM, Chronic Kidney Disease and Sleeping Disordered Breathing (SDB), Curr Hypertens Rev, 2016; 12(1): 43-47.
21. El-Aatty HA, El-Aziz AB, Aora M, El-Helbawy R, El-Refaey R, Sleep disordered Breathing in patients with chronic kidney disease: How far is the problem? Egyptian Journal of Chest Disease and Tuberculosis, 2015; 64: 115-127.
22. Schwarz EI, Kohler M, Die Bedeutung der OSA als kardiovaskulärer Risikofaktor, Medizinforum, 2013; 4: 13-14

23. Ejaz AA, Mohandas R, Are diuretics harmful in the management of acute kidney injury? Current opinion in nephrology and hypertension, 2014 März; 23(2): 155-60
24. Kindgen-Milles D, Pannen B, Akutes Nierenversagen - Recovery - Welcher Patient und warum? Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, Thieme, 2013: 114-118.
25. Striebel HW, Eyrich K, Operative Intensivmedizin - Sicherheit in der medizinischen Praxis. Schattauer Verlag, 2007: 590-614
26. Medcontroller.de [Internet]. Hannover: Medcontroller - Professionals im MDK Management; 2017 [update 2013 September 5; cited 2017 March 31]. Available from: <https://www.medcontroller.de/catalogs/manual-fallabrechnung-fallprufung/2012-2/fallprufung/3-07-praktische-situationen-und-beispiele/3-07-16-urogenitalsystem/3-07-16-01-akutes-nierenversagen/> .
27. Mehta LR, Acute Kidney Injury Netwok: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care, 2007; 11: R31.
28. Keller C, Geberth S, Akutes Nierenversagen. Praxis der Nephrologie, Springer, 2007: 181-195.
29. Olivero, Jose J, Jorge OJ, Nguyen PT, Kagan A, Acute kidney injury after kardiovaskular surgery: an overview. Houston Methodist Debaquey Cardiovascular Journal, 2012; 8(3): 31-36.
30. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta R, Palevsky P and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care Med, 2004; 8: 204-212.
31. Willam C, John S, Eckardt KU, KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen . Bayrisches Ärzteblatt, 2015; 7-8: 344-348.
32. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted R, Association of Preoperative Risk Factors with Postoperative Acute Renal Failure, Anesth Analg, 1994; 78: 143-149.
33. Kellum JA, Lameire N et al., KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, kidney international supplements, 2012; 2(1): 19-36
34. Schwarting S, Eine Therapie, deren Zeit gekommen ist - Zahnschienen zur Behandlung der Schlafapnoe. Das Schlafmagazin, 2017: 28-29.

35. Sleepassociation.org [Internet]. Lititz: American Sleep Association; 2017. [cited 2017 May 23]. Available from: <https://www.sleepassociation.org/>.
36. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald F, Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnoea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* , 1998; 98: 2269-2275.
37. EB, Atemtherapie - Adaptive Servoventilation . *Deutsches Ärzteblatt*, 2013; 110(15): 732.
38. Arastéh K, Nephrologie: Nierenersatzverfahren und Nierentransplantation .Duale Reihe: Innere Medizin. Thieme, 2013: 984-986.
39. Jörres A, Evidenzbasierte Therapie mit Nierenersatzverfahren - intermittierend vs. CRRT. In *AINS - Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, Thieme, 2013: 108-113.
40. Emedicine.Medscape.com [Internet]. New York: Medscape; 1994-2017. [updated 2017 January 13; cited 2017 May 28]. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/243492-treatment>.
41. Donovan LM, Kapur VK, Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from Sleep Heart Health Study Cohort. *Sleep*, 2016; 93(7): 1353-1359.
42. Muza RT, Central sleep apnoea – a clinical review. *Journal of Thoracic Disease*, 2015; 7(5): 930-937.
43. Thorpy MJ, Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*, 2012; 9(4): 687-701.
44. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA, Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Comprehensive Physiology*, 2012; 2(2): 1303-1353.
45. Makris K, Spanou L, Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clinical Biochemist Reviews*, 2016; 37(2): 85-98.
46. Dirkes SM, Acute kidney injury: Causes, phases, and early detection. *American Nurse today*, 2015; 10(7): 20-25
47. Weizenegger T, Tafelmeier M, Postoperative complications in patients with sleep-disorderd breathing undergoing elective artery bypass grafting surgery
48. Buller ChE., Fu Y, Mahaffey KW, Todaro ThG, Adams P, Westerhout CM, et al., ST-segment recovery and outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: insights from the

- Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. *Circulation*, 2008; 118(13): 1335–1346.
49. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 2015; 16(3): 233–270.
 50. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O et al., Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure: the SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail*. 2016; 4: 116-12.
 51. Stuck A, The new “International Classification of Sleep Disorders”. *Somnologie*, 2015; 19: 126-132.
 52. Stadler S, Zimmermann T, Franke F, Rheinberger M, et al., Association of sleep-disordered breathing with diabetes-associated kidney disease. *Ann Med*, 2017; 49 (6): 487-495.
 53. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604-12.
 54. Nugent KM, Phy M, Raj R. Obstructive Sleep Apnea and postoperative Complications: Single Center Data, Review of Literature and Guidelines for Practicing Internists and Surgeons. *Surgical Science*, 2012; 3: 65-71.
 55. Jain SS, Dhand R. Perioperative treatment of patients with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*, 2004; 10 (6): 482-488
 56. Rudra A, Chatterjee S, Das T, et al. Obstructive sleep apnoea and anaesthesia. *Indian J Crit Care Med*, 2008; 12(3): 116-123.
 57. Zarbock A, Mueller E, Netzer S et al. Prophylactic Nasal Continuous Positive Airway Pressure Following Cardiac Surgery Protects from postoperative Pulmonary Complications. *CHEST*, 2009; 135 (5): 1252-1259.
 58. Lohr M, Keppler B. Niere, Harnwege, Wasser- und Elektrolythaushalt. *Innere Medizin – Kompendium für Studium und Klinik*. München/Jena, Elsevier, 2005; 4: 533-535.
 59. Coppolino G, Presta P, Saturno L, Fuiano G. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of nephrology*, 2013; 26 (1): 32-40.

60. Gooneratne NS, Vitiello MV.: Sleep in older adults: normative changes, sleep disorders, and treatment options. *Clin Geriatr med.* 2014, 30(3): 591–627
61. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman A.B, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM: Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009 Aug; 6(8): e1000132.
62. Wieser S, Turk A: Übermäßige Tagesschläfrigkeit im Alter hat häufig einen Grund: Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom im Alter. *Der informierte Arzt.* 2014 Sep: 38-40
63. McMillan A, Morrell ML: Sleep disorderd breathing at the extremes of age: the elderly. *Breathe.* 2016 März; 12(1): 52-56
64. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, González V, Amorós C, Montserrat JM: Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep med.* 2009; 10:104–11
65. Glasser M, Bailey N, McMillan A, Goff E, Morrell MJ: Sleep apnoea in older people, *Breathe* 2011; 7: 248-256;
66. Bardenheuer H.J., Forst H., Rossaint R., Spahn D.R., Das abdominale Aortenaneurysma, in *Weiterbildung für Anästhesisten 2000 – Standardwissen für den Facharzt*, Springer, 2001: 108-109
67. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2005 Februar; 111(5): 614-21
68. Hagenah GC, Gueven E, Andreas S. Influence of obstructive sleep apnea in coronary artery disease: A 10-year follow-up. *Respiratory Medicine.* 2006 Januar, 100(1): 180-182
69. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002 April; 162(8): 893-900.
70. Unruh ML, Redline S, An MW, Buysse DJ, Nieto FJ, Yeh JL, Newman AB. Subjective and objective sleep quality and aging in the sleep heart health study. *J Am Geriatr Soc* 2008 Juli; 56(7): 1218–1227.

71. Annual Report USRDS. Chapter 5: acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(3 Suppl 1): 107-132
72. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal Aging: Causes and Consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Februar; 28(2): 407–420
73. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, Textor SC, Stegall MD. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med.* 2010 Mai; 152(9): 561-7.
74. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Mai; 11(5): 264-76.
75. Wei Q, Liu H, Tu Y, Tang RN, Wang YL, Pan MM, Liu BC. The characteristics and mortality risk factors for acute kidney injury in different age groups in China—a cross sectional study. *Ren Fail.* 2016 Oktober; 38(9): 1413-1417
76. Lameire N, Nelde A, Hoeben H, Vanholder R. Acute renal failure in the elderly. *Geriatric Nephrology and Urology.* 1999; 9: 153-165
77. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016 Januar; 23(1): 19–28.
78. Hommos MS, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Oktober; 28(10): 2838–2844.
79. Rowe JW, Shock NW, DeFronzo RA. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron.* 1976; 17(4): 270-8.
80. Lavie L. Intermittent hypoxia: the culprit of oxidative stress, vascular inflammation and dyslipidemia in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med.* 2008 Februar; 2(1): 75-84.
81. Odden MC, Shlipak MG, Ira B, Tager IB. Serum Creatinine and Functional Limitation in Elderly Persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 März; 64A(3): 370–376.
82. Tiao JY, Semmens JB, Masarei JR, Lawrence-Brown MM. The effect of age on serum creatinine levels in an aging population: relevance to vascular surgery. *Cardiovasc Surg.* 2002 Oktober; 10(5):445-51.
83. Canales MT, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Mehra R, Stone KL, Redline S, Ensrud KE. Renal function and sleep-disordered breathing in older men. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Dezember; 23(12): 3908–3914.

84. Yang CC, Lin LC, Wu MS, Chien CY, Lai MK. Repetitive Hypoxic Preconditioning Attenuates Renal Ischemia/Reperfusion Induced Oxidative Injury via Upregulating HIF-1 α -Dependent bcl-2 Signaling. Transplantation. 2009 Dezember; 88(11): 1251-1260.
85. Treadwell AA. Examining Depression in Patients on Dialysis. Nephrol Nurs J. 2017; 44(4):295-307
86. Cukor D, Coplan J, Brown C, Friedman S, Cromwell-Smith A, Peterson RA, Kimmel PL. Depression and Anxiety in Urban Hemodialysis Patients. CJASN, 2007 Mai; 2(3): 484-490
87. Kff.org [Internet]. Hospital Adjusted Expenses per Inpatient Day [cited 2019 March 15] . Available from <https://www.kff.org/health-costs/state-indicator/expenses-per-inpatient-day/?currentTimeframe=0&sortModel=%7B%22colId%22:%22Location%22,%22sort%22:%22asc%22%7D>
88. Canadian Institute for Health Information. *Care in Canadian ICUs*. Toronto, ON, Canada: Canadian Institute for Health Information; 2016.
89. Verywellhealth.com [Internet]. How Much Do Sleep Apnea Treatments Cost? [updated 2019 March 10; cited 2019 March 15] Available from: <https://www.verywellhealth.com/how-much-do-different-sleep-apnea-treatments-cost-4177858>
90. Dou L, Lan H, Reynolds DJ, Gunderson TM, Kashyap R, Gajic O, Caples S, Li G, Kashani KB, Association between Obstructive Sleep Apnea and Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Propensity-Matched Study, Nephron, 2017; 135: 137-146
91. Kraus MA, Hamburger RJ, Sleep apnea in renal failure, Adv Perit Dial., 1997; 13: 88-92
92. Thomas Meißner, Häufige Atemaussetzer während des Schlafes verschlechtern viele internistische Erkrankungen, Ärzte Zeitung, März 2004
93. Chun HK, Sachithanandan A, Nor MAM, Badmanaban B, Jasid AM, Ismail F, Leman H, Omar ED, Acute kidney injury following coronary artery bypass grafting surgery in a tertiary public hospital in Malaysia: an analysis of 1228 consecutive cases. Med J Malaysia, Juni 2016, 71(3): 126-130
94. schlafzentrum-ruhrgebiet.de [Internet]. Diagnostisches Leistungsspektrum - Behandlungsspektrum, Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom [update 2019; cited

- 2019 May 1]. Available from: <http://www.schlafzentrum-ruhrgebiet.de/behandlungsspektrum/diagnostisches-leistungsspektrum.php>
95. schlafzentrum-ruhrgebiet.de [Internet]. Diagnostisches Leistungsspektrum – Behandlungsspektrum, Cheyne-Stokes Atmung [update 2019; cited 2019 May 1]. Available from: <http://www.schlafzentrum-ruhrgebiet.de/behandlungsspektrum/diagnostisches-leistungsspektrum.php>
 96. Inami T, Seino Y, Shima A, Kitomi N, Ikeda T, Miyauchi Y, Shimizu W, Progression in Chronic Kidney Disease Stage Is Associated with Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* May 2018, 197
 97. Nigam G, Riaz M. Pathophysiology of central sleep apnea in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016; 27: 1068-70
 98. S3 Leitlinien Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung, Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“, DGSM, August 2017: 25
 99. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann Ch, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H, Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure, *N Engl J Med* September 2015; 373: 1095-1105
 100. Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Tamisier R, Borel JC, Dematteis M, Godin-Ribuot D, Ribuot C; Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives; *Eur Respir J* 2008; 32: 1082-1095
 101. Gottlieb JD, Schwartz AR, Marshall J, Ouyang P, Kern L, Shetty V, Trois M, Punjabi NM, Brown C, Najjar SS, Gottlieb SS; Hypoxia, Not the Frequency of Sleep Apnea, Induces Acute Hemodynamic Stress in Patients With Chronic Heart Failure; *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, 54(18): 1711
 102. Fu Q, Colgan SP, Shelley CS; Hypoxia: The Force that Drives Chronic Kidney Disease; *Clin Res Med* März 2016; 14(1): 15-39
 103. Sakaguchi Y, Hatta T, Hayashi T, Shoji T, Suzuki A, Tomida K, Okada N, Rakugi H, Isaka Y, Tsubakihara Y; Association of nocturnal hypoxemia with progression of CKD; *Clin J Am Soc Nephrol*, September 2013; 8(9): 1502-1507

10. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Partner bedanken, die mich mit viel Verständnis und Geduld unterstützt haben.

Ein großes Dankeschön möchte ich an dieser Stelle auch an meine Betreuerin Dr. Maria Tafelmeier richten, deren kontinuierliche Motivation und konstruktives Feedback mich stets ermutigt haben sowie an alle Beteiligten und Mitdoktoranden rund um die Consider AF Arbeitsgruppe, ohne deren Zusammenarbeit diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Meinen besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Prof. Michael Arzt für seine langjährige Betreuung und Unterstützung aussprechen.

11. Anhang

Appendix 1: zeitlicher Ablauf der Studien-Visits

Schedule of visits						
	V1	V2	V3	V4	V5	V6
Informed consent	x					
Clinical phenotyping	x					
12-lead ECG	x		x			
Transthoracic echocardiography	x					
Polygraphy	x					
Blood work		x				
Intraoperative data		x				
Peri- and postoperative complications						
Respiratory complications		x	x			
Hemodynamic instability and acute heart failure		x	x			
Enzymatic myocardial injury			X			
Acute kidney injury		x	x			
Delirium			x			

Postoperative atrial fibrillation			x	x		
Presence and treatment of atrial fibrillation	x	x	x	x	x	x
MACCE		x	x	x	x	x
Coronary Resvascularization procedures			x	x	x	x
MPC				x	x	x
Quality of life				x	x	x
Treatment of SDB						

Appendix 2: Einverständniserklärung

„Risikomanagement bei Patienten mit Koronararterien-Bypass-Operation

– eine Beobachtungsstudie mit Anlage einer Biodatenbank“

Einwilligungserklärung (V1, 14.8.2015)

.....

Patientenetikett

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....

Name der Ärztin / des Arztes

ausführlich und über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus die Texte der Patienteninformation zu der Studie

„Risikomanagement bei Patienten mit Koronararterien-Bypass-Operation – eine Beobachtungsstudie mit Anlage einer Biodatenbank“,

sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit mit dem Prüfarzt über die Durchführung der

klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und meine ethnische Herkunft, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen

personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (*vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden*).
5. Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten bei mitbehandelnden Ärzten erhoben oder eingesehen werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. (*Falls nicht gewünscht, bitte streichen.*)
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....

Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (*falls nicht gewünscht, bitte streichen*).

Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten Studie
freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

Ich willige ein an der Studie zur „Risikomanagement bei Patienten mit Koronararterien-Bypass-Operation – eine Beobachtungsstudie“ im Rahmen meiner Herzoperation teilzunehmen.

☐ **ja**☐ **nein**

Ich willige ein, dass Gewebe welches im Rahmen meiner anstehenden Herz-Operation aus operationstechnischen Gründen entfernt wird anschließend für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden darf (Biobank–Gewebeproben, 3.1 der Patienteninformation).

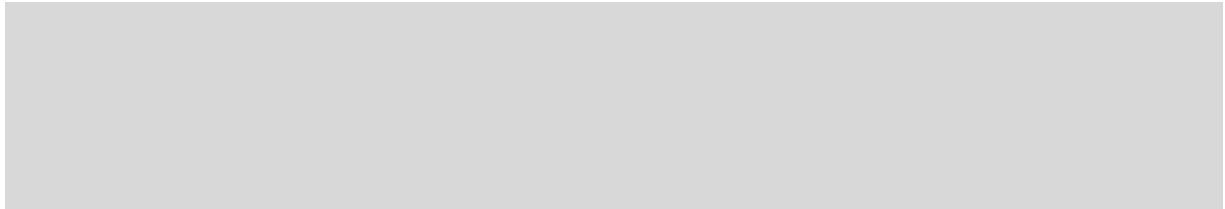
☐ **ja**☐ **nein**

Ich bin mit der pseudonymisierten Lagerung und späteren Untersuchung von experimentellen Laborparametern meiner im Rahmen der Studie gewonnenen Blut- und Urinproben durch den/die Studienarzt/ärztin bzw. das Labor einverstanden (Biobank – Blut- und Urinproben, 3.2 der Patienteninformation).

☐ **ja**☐ **nein**

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....

Datum

Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....

Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....

Datum

Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferärztin**

Appendix 3: Patienteninformation

Patienteninformation (Version 1.1 vom 15.08.15)

**„Risikomanagement bei Patienten mit Koronararterien-Bypass-Operation
– eine Beobachtungsstudie mit Anlage einer Biodatenbank“**

Ansprechpartner: Prof. Dr. Lars S. Maier (Leiter der Studie)

Prof. Dr. Michael Arzt (Stellvertreter)

Prof. Dr. Stefan Wagner (Stellvertreter)

Dr. Maximilian Malfertheiner (Prüfarzt)

Dr. Maria Tafelmeier (Prüfarzt)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über Erkrankungen und ihre Folgen zu gewinnen und mögliche Behandlungen zu erweitern. Diese klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wird am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt und wurde von der Ethikkommission zustimmend bewertet. Es sollen ungefähr 1.200 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie

teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Wie Sie auch im Rahmen der Aufklärung für Ihre anstehende Herzoperation erfahren haben sind Komplikationen nicht immer zu vermeiden. Ziel dieser Studie ist es, das Management um eine Koronararterien-Bypass Operation zu verbessern und Risiken für die Patientinnen und Patienten dadurch weiter zu reduzieren. Für das Auftreten von Komplikationen könnten neben andere Ursachen auch Störungen der Atmung während des Schlafs spielen. Diese sind ein trotz ihrer Verbreitung wenig diagnostiziertes Problem. Unter schlafbezogenen Atmungsstörungen versteht man Atempausen oder eine stark abgeflachte Atmung, die dazu führt, dass man immer wieder aus dem Tiefschlaf „geweckt“ wird und der Schlaf weniger erholsam ist. Schlafbezogene Atmungsstörungen und eine Herzschwäche sind überzufällig häufig miteinander vergesellschaftet. Es ist jedoch bekannt, dass Atmungsstörungen während des Schlafes unbehandelt ein erhöhtes Risiko für Herz- und Kreislauferkrankungen darstellen. Bisher ist nicht untersucht, wie sich solche Atemstörungen auf die Erholungsphase nach einer Koronararterien-Bypass Operation auswirken. Dies ist ein Ziel dieser Studie.

Zudem soll im Rahmen dieser wissenschaftlichen Untersuchung ein Zusammenhang zwischen möglichen Veränderungen im Herzmuskelgewebe und dem Auftreten von Vorhofflimmern in den betroffenen Patienten hergestellt werden. Diese Untersuchungen dienen dazu, neue Therapiemöglichkeiten für Patienten zu entwickeln, um das Auftreten von Vorhofflimmern besser behandeln oder ihm sogar gezielt vorbeugen zu können.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben, und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Zusätzlich zu den Untersuchungen, welche unabhängig von der Studie notwendig sind, wird bei Ihnen vor der Operation eine Messung der Atmung im Schlaf vorgenommen. Ihnen wird hierfür ein kleines Gerät (Größe eines Mobiltelefons) angelegt. Mit dem Gerät wird über Nacht bei Ihnen gemessen, ob Sie Atempausen im Schlaf haben. Schmerzlos werden einige wichtige Parameter wie Luftfluss an Nase und Mund (Sensor ähnelt einer Sauerstoffbrille), Schnarchgeräusche (Mikrophon), Herzfrequenz (Puls), Sauerstoffgehalt im Blut (Sensor am Finger), Atembewegungen des Brustkorbes und des Bauches (2 Gurte über Brustkorb und Bauch) aufgezeichnet.

Zudem möchten wir Herzmuskelgewebe aus dem Vorhof wissenschaftlich untersuchen, das bei Ihnen aus operationstechnischen oder therapeutischen Gründen - auch unabhängig von der Studie - entnommen wird und das ansonsten ungenutzt entsorgt werden würde.

Desweiteren werden Ihre Blutwerte und Urinwerte untersucht und wir werden Sie bitten 3 Fragebögen über Ihre Gesundheit und Ihr Wohlbefinden auszufüllen.

Für die Studie werden Informationen ihrer Krankengeschichte innerhalb der ersten Woche nach der Operation, so wie 30 Tage danach erhoben. Innerhalb der ersten 7 Tage nach Ihrer Herzoperation wird einmal eine zusätzliche Blutprobe entnommen und untersucht. Sie werden gebeten im Abstand von 30 Tagen, 1 Jahr und 2 Jahren nach Ihrer Operation einen Fragebogen zu Ihrer Lebensqualität auszufüllen. Wir werden Sie hierfür anrufen und am Telefon befragen.

3. Biobank

3.1 Gewebeproben

Zur Durchführung unserer Forschung legen wir eine sogenannte Biobank an. Darunter versteht man eine Sammlung von Gewebe, die mit personenbezogenen Daten und klinischen Informationen über den Spender verknüpft sind. Die Biobank stellt damit sowohl einen Proben- wie auch eine Datensammlung dar. Eine wirtschaftliche Nutzung des Gewebes und der in der Biobank gespeicherten Daten ist nicht geplant.

Besondere Bedeutung dieser Biobank besteht für unsere Forschung durch die Möglichkeit, die aus der wissenschaftlichen Untersuchung der Proben gewonnenen Informationen mit dem klinischen Verlauf der Spender in Bezug zu bringen. So lässt sich die tatsächliche Bedeutung der Untersuchungsergebnisse der Gewebeproben für Krankheit, Krankheitsverlauf und mögliche Therapien erfassen. Die Durchführung von Forschung mit dem Gewebe, Blut- und Urinproben und den Daten erfolgt in erster Linie durch das Universitätsklinikum Regensburg. Für spezialisiert Untersuchungen wird ggf. Gewebe an andere externe wissenschaftliche Forschungsgruppen bzw. Kooperationspartner weitergegeben. Dieses erfolgt dann jedoch nur zu ganz bestimmten Untersuchungen und pseudonymisiert unter Wahrung des Datenschutzes, so dass diese Forschungsgruppen keinen Bezug zu Ihrer Person herstellen können.

3.2 Blut- und Urinproben

Allen Teilnehmern/-innen der Studie wird kurz vor der Bypass-Operation 10-50 ml Blut und ca. 100 ml Urin (sogenannte Bioproben) abgenommen. Ein Teil dieser Proben (10 ml Blut und Urin) wird an das Labor des Universitätsklinikums verschickt, um daraus Routinewerte wie bei Ihrem betreuenden Arzt zu bestimmen (z.B. Kreatinin im Serum). Das Restmaterial dieser an das Labor verschickten Proben wird nach maximal 14 Tagen nach Analyse vernichtet.

Die übrigen Proben (40 ml Blut und 90 ml Urin) werden, falls sie hierfür ihr Einverständnis geben, ggf. für eine langfristige Lagerung in unseren Gefrierschränken aufbereitet, um die Nutzung der Bioproben auch in den nächsten Jahren zu ermöglichen. Wissenschaftliche Forschung mit Ihren Bioproben und daraus gewonnenen Daten aus Ihren Blut- und Urinproben (Bioproben) werden experimentelle Laborparameter bestimmt, die Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen sind und deshalb jetzt nicht alle benannt werden können (z.B. spezielle Eiweiße und Metaboliten mittels neuartiger Methoden wie der Proteom- und Metabolitenanalyse und andere, erst in der Zukunft entwickelte wissenschaftliche Verfahren). Darüber hinaus wird auch nach neuen Biomarkern in Ihren Proben gesucht, die bislang eventuell noch nicht bekannt sind.

Genetische Untersuchungen (Untersuchungen Ihrer Erbinformation) werden mit Ihren Proben nicht durchgeführt.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie haben als Patient keinen unmittelbaren Nutzen von diesen Untersuchungen. Der Nutzen soll für zukünftige Patienten entstehen, die von dem Erkenntnisgewinn aus unserer Studie profitieren sollen. Sollten Sie an der Studie nicht teilnehmen wollen, entsteht Ihnen kein Nachteil. Die Art der medizinischen Behandlung bei uns ist völlig unabhängig von der Teilnahme an der Studie, insbesondere die Art und Durchführung der bei Ihnen anstehenden Operation wird durch diese Entscheidung in keinsten Weise beeinflusst.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die Studie beinhaltet eine Blutentnahme zusätzlich zur klinischen Routine. Das Vorgehen bei der Blutentnahme entspricht der üblichen Routine wie Sie es vom Hausarzt oder Krankenhaus kennen. Zusätzlich zur Routineblutentnahme werden 10 ml Blut in der Regel aus einer Vene in der Armbeuge oder am Handrücken entnommen. Falls Sie der pseudonymisierten Lagerung und späteren Untersuchung von experimentellen Laborparametern zustimmen, werden weitere 40 ml Blut entnommen. Außer einem kurzen Schmerz beim Einstich der Nadel kann es gelegentlich zu einer leichten Einblutung mit nachfolgendem Bluterguss („blauer Fleck“) kommen, der innerhalb weniger Tage verschwindet. Manche Personen reagieren auch auf eine Blutentnahme mit einer Kreislaufreaktion. Andere Risiken der Blutentnahme wie Infektionen, Thrombosierung oder die Verletzung von benachbartem Gewebe und Nerven durch die Blutentnahmenadel sind sehr selten und bei geschultem Personal so gut wie ausgeschlossen.

Das Funktionsprinzip einer Langzeitüberwachung hinsichtlich von Herzrhythmusstörungen ist das Gleiche wie bei einer gewöhnlichen Langzeit-EKG-Messung. Diese Untersuchung ist praktisch risikolos. Sie können sich höchstens durch das Messgerät gestört fühlen.

Die Teilnahme an dieser Studie hat keinen Einfluss auf Ihre Behandlung oder auf den Ablauf der Koronararterien-Bypass-Operation.

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung ist nicht geplant.

7. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind darüber hinaus gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Biobank der Gewebe-, Blut- und Urinproben

Sämtliche Parameter, die aus Ihren Bioproben bestimmt werden, werden im Rahmen der wissenschaftlichen Forschung verwendet. Wie oben bereits erwähnt, ist derzeit nicht vorhersehbar, welche Fragestellungen sich in der Zukunft ergeben können.

Sämtliche Ergebnisse können für zukünftige wissenschaftliche, die jetzt im Detail nicht aufführbar sind.

Mit Ihrer Unterschrift übertragen Sie die Nutzungsrechte der pseudonymisierten Proben an die Untersucher dieser Studie. Die Untersucher dieser Studie können Ihre Proben zur Durchführung dieser Tests und der Forschung in pseudonymisierter Form an kooperierende Wissenschaftler (sogenannte Dritte) im In- und Ausland weitergeben. Sie gestatten ausdrücklich, dass Ihre pseudonymisierten Daten für diesen Zweck verwendet werden.

8. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit jedem auf Seite 1 genannten Prüfarzt, um weitere Fragen im Zusammenhang mit der klinischen

Studie zu klären. Auch Fragen, die Ihre Rechte und Pflichten als Patient und Teilnehmer an der klinischen Prüfung betreffen, werden gerne beantwortet.

9. Wird meine Teilnahme an der Studie vertraulich behandelt?

Jegliche Information, die während der Studie über Sie erfasst wird, wird streng vertraulich behandelt. Alle Informationen, die die Klinik verlassen, werden kodiert, so dass Sie oder Ihr Name nicht identifiziert werden können. Die Informationen werden auch keinen Lebensversicherungen oder keinen Krankenversicherungen zur Verfügung gestellt. Die Datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden eingehalten.

10. Was geschieht mit den Ergebnissen der Studie?

Die Ergebnisse können in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht werden und auf Konferenzen präsentiert werden. Sie können nach Beendigung der Gesamtlaufzeit der Studie (geplant September 2020) die Untersucher nach einem Bericht fragen. Einzelpersonen können in den Berichten/Veröffentlichungen nicht identifiziert werden. Die Informationen werden für bis zu 15 Jahre archiviert.

11. Wer hat die Studie überprüft?

Diese Studie wurde der Überprüfung der zuständigen örtlichen Ethikkommission unterzogen.

12. Wer organisiert die Studie?

Die Studie wird durch Prof. Dr. Michael Arzt und Prof. Dr. Stefan Wagner (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg) organisiert.

Falls Sie weitere Fragen haben, fragen Sie bitte umgehend Ihren behandelnden Arzt.

Sollten Sie später Fragen haben, kontaktieren Sie Prof. Dr. Michael Arzt unter 0941 944 7281 oder Prof. Dr. Stefan Wagner unter 0941 944 7211.

Wenn Sie den Wunsch haben Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser Studie zu besprechen oder Fragen zu Verletzungen die durch die Teilnahme erfolgen könnten, setzen Sie sich bitte ebenfalls mit Prof. Dr. Michael Arzt oder Prof. Dr. Stefan Wagner in Verbindung.

Ihre Unterschrift zeigt an, dass Sie zu Ihrer Zufriedenheit aufgeklärt wurden und offene Fragen geklärt werden konnten.

Die Unterschrift zeigt ebenfalls an, dass Sie diese Patienteninformation gelesen haben, bzw. Sie Ihnen vorgelesen wurde und Sie einwilligen freiwillig an dieser Studie teilzunehmen.

Eine Kopie der Patienten Aufklärung wurde Ihnen ausgehändigt.

_____ Patienten Name	_____ Datum
_____ Unterschrift Patient	_____ Datum
_____ Name des gesetzlichen Vertreters	_____ Datum
_____ Unterschrift des gesetzlichen Vertreters	_____ Datum
_____ Unterschrift der Zeugen	_____ Datum
_____ Unterschrift des Studienleiters oder Vertreters	_____ Datum

Prof. Dr. Lars Maier, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum der Universität Regensburg